

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ





РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

RATIONALE FOR DRUG THERAPY

SERIES OF GUIDEBOOKS FOR MEDICAL PRACTITIONERS

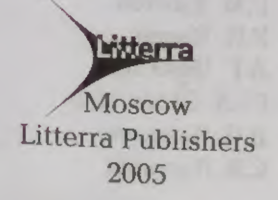
Vol. IX



RATIONALE FOR DRUG THERAPY FOR OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

A GUIDEBOOK FOR MEDICAL PRACTITIONERS

Editors: V.I. Kulakov, V.N. Serov

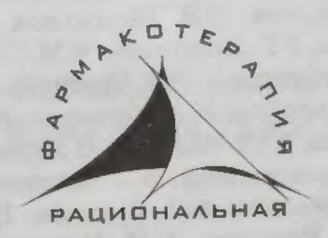


Moscow
Litterra Publishers
2005

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том IX



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Под общей редакцией
В.И. Кулакова, В.Н. Серова



Москва
Издательство «Литтерра»
2005

УДК 618-085.2/.3
ББК 57.16
Р27

Серия основана в 2002 году

Авторы
В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова, А.Г. Антонов, И.Л. Асецкая, Н.А. Астахова, О.Р. Асцатурова, Е.Н. Байбарина, Г.Р. Байрамова, В.Е. Балан, И.И. Баранов, Т.Н. Бебнева, А.С. Буркова, Л.Б. Бутарева, О.В. Быковская, Т.М. Варламова, Н.М. Веселова, Н.И. Волков, И.Г. Гайнова, Р.Г. Гатаулина, К.М. Глухова, Б.Л. Гуртовой, Е.А. Демина, И.С. Долженко, Л.В. Дубницкая, Э.Р. Дуринян, Т.Б. Елохина, А.И. Емельянова, Я.З. Зайдиева, Г.Я. Каменецкая, И.А. Киселева, Н.И. Клименченко, А.В. Козаченко, В.П. Козаченко, Д.Е. Колода, Ю.А. Колода, С.В. Куземина, Н.Х. Латыпова, А.Ю. Линевич, Л.А. Марченко, Е.А. Межевитинова, И.П. Мешкова, Л.Е. Мурашко, Т.А. Назаренко, Н.М. Назарова, О.И. Немченко, А.П. Никонов, Н.В. Орджоникидзе, С.Б. Петрова, В.Н. Прилепская, Ф.С. Ревазова, С.И. Роговская, Е.Р. Рубцова, А.Ю. Рындин, В.М. Сидельникова, В.П. Сметник, М.Ю. Соколова, Т.Н. Сокур, М.А. Стрижакова, А.В. Тагиева, Т.Т. Тагиева, Е.В. Уварова, И.Ю. Фофанова, Е.В. Цаллагова, Е.А. Чернуха, Г.Е. Чернуха, И.Г. Шестакова, Р.Г. Шмаков, С.В. Юренева, В.В. Яглов

Рецензенты
Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова профессор, д.м.н. **Н.М. Побединский**
Директор Московского областного НИИ акушерства и гинекологии чл.-корр. РАМН, профессор, д.м.н. **В.И. Краснопольский**

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Р27 **Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии** : Рук. для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова, А.Г. Антонов и др. ; Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М. : Литтерра, 2005; 1152 с. — (Рациональная фармакотерапия : сер. рук. для практикующих врачей : Т. 9).

ISBN 5-98216-025-3
ISBN 5-98216-009-1
ISSN 1729-4320

В руководстве приведена классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в акушерстве и гинекологии. Описаны типичные клинические проявления, критерии диагностики, основные принципы и схемы лечения с уровнями доказательности. Освещены особенности ведения разных групп пациентов, даны алгоритмы лечения отдельных нозологических форм. Широко представлена справочная информация, облегчающая рациональный индивидуализированный выбор лекарственного средства и схемы лечения.

Для практикующих врачей, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей курсов повышения квалификации.

ISBN 5-98216-025-3
ISBN 5-98216-009-1
ISSN 1729-4320

УДК 618-085.2/.3
ББК 57.16

Оглавление

Уважаемые читатели!

При подготовке к печати томов серии «Рациональная фармакотерапия» авторы и редакторы тщательно проверяют рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, международные и торговые наименования, а также дозировки лекарственных средств для обеспечения полного соответствия информации о них стандартам, действующим на момент публикации каждого тома.

Однако, для того чтобы учесть возможные изменения в рекомендуемых дозировках или противопоказаниях, методах диагностики или схемах лечения, которые могли произойти после публикации тома, Издательство призывает читателей тщательно изучать информацию, предоставляемую органами управления здравоохранением и другими уполномоченными организациями.

Издательство не сертифицирует методики диагностики и лечения, а также лекарственные средства, не проводит независимого анализа публикуемой информации, не рекомендует и не отстаивает ни одно из лекарственных средств, упоминаемых в изданиях серии «Рациональная фармакотерапия», и не может взять на себя ответственность за их неправильное применение и связанные с этим негативные последствия.

Издание серии «Рациональная фармакотерапия» осуществляется при поддержке ведущих фармацевтических компаний, являющейся абсолютно открытой и подразумевающей публикацию в томах серии практических, научных или рекламных материалов компаний-спонсоров. Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации, публикуются в виде примеров и дополнений к авторскому тексту.

Содержание информационных материалов, представленных фармацевтическими компаниями-спонсорами, не относится к авторскому тексту. В связи с этим редакторы данного тома за содержание таких материалов ответственности не несут, и высказываемые в них мнения могут не совпадать с точкой зрения редакторов.

Издательство будет благодарно читателям за любые отзывы и комментарии, а также сообщения о замеченных ошибках и опечатках. Все выявленные неточности будут опубликованы на сайте Издательства www.litterra.ru в разделе «Опечатки» и исправлены в следующем издании серии «Рациональная фармакотерапия».

Издательство «Литтерра»

Авторский коллектив

Кулаков
Владимир Иванович
д.м.н., профессор, академик РАМН

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, директор

Серов
Владимир Николаевич
д.м.н., профессор, академик РАМН

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, заместитель директора по научной работе

Абакарова
Патимат Рапиевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник
- *Современные методы контрацепции* — с **Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Антонов
Альберт Григорьевич
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, руководитель отделения
- *Врожденная пневмония*

Асецкая
Ирина Львовна
к.м.н.

РГМУ, кафедра клинической фармакологии, доцент
- *Гестагены*

Астахова
Наталья Александровна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, аспирантка
- *Задержка полового развития* — с **К.М. Глуховой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой, Е.В. Уваровой**

Асцатурова
Ольга Роальдовна
к.м.н.

Клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова, 2-е акушерское отделение, врач
- *Воспалительные заболевания органов малого таза* — с **А.П. Никоновым**

Байбарина
Елена Николаевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ведущий научный сотрудник
- *Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных*
- *Желудочно-кишечные расстройства у новорожденных*
- *Ишемическая нефропатия у новорожденных*

Байрамова
Гюльдана Рауфовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник
- *Бактериальный вагиноз* — с **В.Н. Прилепской**
- *Урогенитальный кандидоз* — с **В.Н. Прилепской**

Балан
Вера Ефимовна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник

- *Синдром предменструального напряжения* — с **В.П. Сметник**
- *Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде*

Баранов
Игорь Иванович
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, ведущий научный сотрудник

- *ВИЧ-инфекция: профилактика передачи от матери ребенку*

Бебнева
Тамара Николаевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Папилломавирусная инфекция половых органов* — с **В.Н. Прилепской, С.И. Роговской**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Буркова
Анна Сергеевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, старший научный сотрудник

- *Геморрагическая болезнь новорожденных*
- *Внутричерепные кровоизлияния*
- *Гипоксически-ишимические поражения головного мозга у новорожденных*
- *Наследственные нарушения обмена веществ*

Бутарева
Лариса Борисовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, врач

- *Полип эндометрия*

Быковская
Оксана Валерьевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Урогенитальный хламидиоз* — с **В.Н. Прилепской**

Варламова
Татьяна Михайловна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, старший научный сотрудник

- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Н.И. Клименченко, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**

Веселова
Наталия Михайловна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, врач высшей категории

- *Маточные кровотечения в пубертатном периоде* — с **Е.В. Уваровой**

Волков
Николай Иванович
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, ведущий научный сотрудник

- *Трубно-перитонеальное бесплодие* — с **Л.В. Дубницкой, С.В. Куземиной**

Гайнова
Ирина Геннадьевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник

- *Дисменорея у подростков* — с **Е.В. Уваровой**

Гатаулина
Рушания Газизовна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, врач

- *Нарушение репродуктивной функции при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников*

Глухова
Клавдия Михайловна

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, врач высшей категории

- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой, Е.В. Уваровой**

Гуртовой
Борис Львович
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, главный научный сотрудник

- *Послеродовые инфекционные заболевания* — с **А.И. Емельяновой**
- *Бактериальный вагиноз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Гонорея у беременных* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный кандидоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный микоплазмоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Сифилис и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный трихомониаз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Урогенитальный хламидиоз и беременность* — с **А.И. Емельяновой**
- *Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц* — с **А.И. Емельяновой**

Демина
Елена Андреевна
к.м.н.

Онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии гемобластозов, ведущий научный сотрудник

- *Лимфогранулематоз и беременность* — с **Р.Г. Шмаковым**

Долженко
Ирина Сергеевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, старший научный сотрудник

- *Гипоталамический синдром пубертатного периода* — с **Е.В. Уваровой**

Дубницкая
Людмила Витальевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, врач

- *Трубно-перитонеальное бесплодие* — с **Н.И. Волковым, С.В. Куземиной**

Дуринян
Эвелина Рубеновна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, научный сотрудник

- *Бесплодие, обусловленное ановуляцией* — с **Т.А. Назаренко**

Елохина
Татьяна Богдановна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, научный сотрудник

- *Бронхиальная астма и беременность* — с **М.Ю. Соколовой**
- *Внебольничная пневмония и беременность* — с **М.Ю. Соколовой**

Емельянова
Аида Ивановна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, старший научный сотрудник

- *Послеродовые инфекционные заболевания* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Бактериальный вагиноз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Гонорея у беременных* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Урогенитальный кандидоз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Урогенитальный микоплазмоз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Сифилис и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Урогенитальный трихомониаз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Урогенитальный хламидиоз и беременность* — с **Б.Л. Гуртовым**
- *Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц* — с **Б.Л. Гуртовым**

Зайдиева
Янсият Зайдилаевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник
- *Климактерический период и менопауза* — с **В.П. Сметник**

Каменецкая
Галина Яковлевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, врач-психотерапевт
- *Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста* — с **М.Ю. Соколовой**

Киселева
Ирина Анатольевна

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, врач высшей категории
- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, К.М. Глуховой, И.П. Мешковой, Е.В. Уваровой**
- *Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде*— с **Е.В. Уваровой**
- *Генитальный эндометриоз у подростков* — с **Е.В. Уваровой**

Клименченко
Наталья Ивановна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения патологии беременных, старший научный сотрудник
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**

Козаченко
Андрей Владимирович
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение оперативной гинекологии, старший научный сотрудник
- *Онкогинекологические заболевания* — с **В.П. Козаченко**

Козаченко
Владимир Павлович
д.м.н., профессор

Онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, гинекологическое отделение, ведущий научный сотрудник-консультант
- *Онкогинекологические заболевания* — с **А.В. Козаченко**

Колода
Дмитрий Евгеньевич

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника эндокринологии, врач-эндокринолог
- *Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов* — с **Ю.А. Колода**
- *Агонисты дофаминовых рецепторов*
- *Бисфосфонаты*

Колода
Юлия Алексеевна

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии, врач-гинеколог

- *Эстрогены*
- *Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона*
- *Гонадотропины*
- *Антигонадотропные средства*
- *Применение витаминов во время беременности*
- *Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов* — с **Д.Е. Колода**

Куземина
Светлана Вадимовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, научный сотрудник

- *Трубно-перитонеальное бесплодие* — с **Н.И. Волковым, Л.В. Дубницкой**

Латыпова
Нейлля Хусаиновна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник, врач высшей категории

- *Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек* — с **Е.В. Уваровой**

Линевич
Александр Юрьевич

Детская городская поликлиника № 30, консультационно-диагностическое отделение, врач-кардиолог

- *Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона*

Марченко
Лариса Андреевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник

- *Гиперпролактинемия*

Межевитинова
Елена Анатольевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, старший научный сотрудник

- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Мешкова
Ирина Петровна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, научный сотрудник

- *Вторичная аменорея у девочек* — с **Е.В. Уваровой**
- *Задержка полового развития* — с **Н.А. Астаховой, К.М. Глуховой, И.А. Киселевой, Е.В. Уваровой**
- *Преждевременное половое развитие* — с **Е.В. Уваровой**
- *Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков* — с **Е.В. Уваровой**

Мурашко
Людмила Евгеньевна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения патологии беременных, руководитель отделения

- *Токсикозы и гестозы* — с **Т.Н. Сокур**
- *Железодефицитная анемия и беременность* — с **С.Б. Петровой, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Н.И. Клименченко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Беременность при трансплантированной почке*
- *Плацентарная недостаточность* — с **Т.Н. Сокур, В.М. Сидельниковой**

Назаренко Татьяна Алексеевна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, руководитель отделения
- *Бесплодие, обусловленное ановуляцией* — с **Э.Р. Дуринян**

Назарова Нисо Мирзоевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, старший научный сотрудник
- *Экзо- и эндоцервициты* — с **В.Н. Прилепской**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Немченко Ольга Ивановна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, старший научный сотрудник
- *Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек* — с **М.А. Стрижаковой, Е.В. Уваровой**

Никонов Андрей Павлович
д.м.н., профессор

Клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова, 2-е акушерское отделение, руководитель отделения
- *Воспалительные заболевания органов малого таза* — с **О.Р. Асцатуровой**

Орджоникидзе Нана Владимировна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, руководитель отделения
- *Генитальный герпес и беременность*
- *Цитомегаловирусная инфекция и беременность*

Петрова Светлана Борисовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, старший научный сотрудник
- *Железодефицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой, Т.Н. Сокур**
- *Ведение беременных с единственной почкой* — с **М.Ю. Соколовой**

Прилепская Вера Николаевна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, руководитель отделения
- *Бактериальный вагиноз* — с **Г.Р. Байрамовой**
- *Урогенитальный кандидоз* — с **Г.Р. Байрамовой**
- *Генитальный герпес* — с **Ф.С. Ревазовой**
- *Папилломавирусная инфекция половых органов* — с **Т.Н. Бебневой, С.И. Роговской**
- *Урогенитальный микоплазмоз* — с **И.Ю. Фофановой**
- *Урогенитальный хламидиоз* — с **О.В. Быковской**
- *Экзо- и эндоцервициты* — с **Н.М. Назаровой**
- *Эндометриоз шейки матки* — с **А.В. Тагиевой**
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Ревазова Фатима Сослановна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник
- *Генитальный герпес* — с **В.Н. Прилепской**

Роговская Светлана Ивановна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, врач
- *Папилломавирусная инфекция половых органов* — с **Т.Н. Бебневой, В.Н. Прилепской**

Рубцова Екатерина Романовна
к.м.н.

ГУП НИИ витаминов, лаборатория фармакологии, заместитель заведующего лабораторией
- *Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия*
- *Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия*

Рындин Андрей Юрьевич
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, старший научный сотрудник
- *Кандидоз*
- *Респираторный дистресс-синдром новорожденных*
- *Бронхолегочная дисплазия*

Сидельникова Вера Михайловна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения невынашивания беременности, руководитель отделения
- *Невынашивание беременности*
- *Плацентарная недостаточность* — с **Л.Е. Мурашко, Т.Н. Сокур**

Сметник Вера Петровна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, руководитель отделения

- *Вторичная аменорея у девочек*
- *Климактерический период и менопауза* — с **Я.З. Зайдиевой**
- *Остеопороз в постменопаузе* — с **С.В. Юреневой**
- *Синдром предменструального напряжения* — с **В.Е. Балан**

Соколова Марина Юрьевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, лаборатория по изучению экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, руководитель лаборатории

- *Железодефицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, С.Б. Петровой, Т.Н. Сокур**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Н.И. Клименченко, Л.Е. Мурашко, Т.Н. Сокур**
- *Бронхиальная астма и беременность* — с **Т.Б. Елохиной**
- *Внебольничная пневмония и беременность* — с **Т.Б. Елохиной**
- *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность*
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, Т.Н. Сокур**
- *Заболевания желудочно-кишечного тракта и беременность*
- *Ведение беременных с единственной почкой* — с **С.Б. Петровой**
- *Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста* — с **Г.Я. Каменецкой**

Сокур Татьяна Николаевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение профилактики и лечения патологии беременных, ведущий научный сотрудник

- *Токсикозы и гестозы* — с **Л.Е. Мурашко**
- *Железодефицитная анемия и беременность* — с **Л.Е. Мурашко, С.Б. Петровой, М.Ю. Соколовой**
- *Заболевания щитовидной железы и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Н.И. Клименченко, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой**
- *Сахарный диабет и беременность* — с **Т.М. Варламовой, Л.Е. Мурашко, М.Ю. Соколовой**
- *Плацентарная недостаточность* — с **Л.Е. Мурашко, В.М. Сидельниковой**

Стрижакова Мария Александровна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, ведущий научный сотрудник

- *Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек* — с **О.И. Немченко, Е.В. Уваровой**

Тагиева Айгюнь Васифовна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник

- *Эндометриоз шейки матки —* с **В.Н. Прилепской**

Тагиева Тарана Теймуровна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник
- *Современные методы контрацепции —* с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Уварова Елена Витальевна
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологии детского и юношеского возраста, руководитель отделения
- *Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек —* с **Н.Х. Латыповой**
- *Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек —* с **О.И. Немченко, М.А. Стрижаковой**
- *Вторичная аменорея у девочек —* с **И.П. Мешковой**
- *Гипоталамический синдром пубертатного периода —* с **И.С. Долженко**
- *Дисменорея у подростков —* с **И.Г. Гайновой**
- *Задержка полового развития —* с **Н.А. Астаховой, К.М. Глуховой, И.А. Киселевой, И.П. Мешковой**
- *Маточные кровотечения в пубертатном периоде —* с **Н.М. Веселовой**
- *Преждевременное половое развитие —* с **И.П. Мешковой**
- *Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков —* с **И.П. Мешковой**
- *Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде —* с **И.А. Киселевой**
- *Генитальный эндометриоз у подростков —* с **И.А. Киселевой**
- *Современные методы контрацепции —* с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Цаллаговой, В.В. Ягловым**

Фофанова Ирина Юрьевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, врач
- *Урогенитальный микоплазмоз —* с **В.Н. Прилепской**

Цаллагова Елена Владимировна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, научный сотрудник
- *Современные методы контрацепции —* с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, В.В. Ягловым**

Чернуха Евгений Алексеевич
д.м.н., профессор

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения родов у женщин высокого риска, руководитель отделения

- *Родоразрешение естественным путем*
- *Аномалии родовой деятельности*
- *Оперативное родоразрешение*
- *Родовой травматизм*
- *Кровотечения при беременности, в родах, послеродовом и раннем последовом периодах*
- *Гипогалактия и агалактия*

Чернуха Галина Евгеньевна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, ведущий научный сотрудник
- *Гиперплазия эндометрия*
- *Меноррагии*

Шестакова Ирина Геннадьевна
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, научный сотрудник
- *Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела*

Шмаков Роман Георгиевич
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение ведения беременных с высоким инфекционным риском, научный сотрудник
- *Лимфогранулематоз и беременность* — с **Е.А. Деминой**

Юренева Светлана Владимировна
д.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, отделение гинекологической эндокринологии, старший научный сотрудник
- *Остеопороз в постменопаузе* — с **В.П. Сметник**

Яглов Владимир Викторович
к.м.н.

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение, врач акушер-гинеколог
- *Современные методы контрацепции* — с **П.Р. Абакаровой, Т.Н. Бебневой, Е.А. Межевитиновой, Н.М. Назаровой, В.Н. Прилепской, Т.Т. Тагиевой, Е.В. Уваровой, Е.В. Цаллаговой**

Научные редакторы
Заводова Екатерина Витальевна
Колода Юлия Алексеевна
Султанова Елена Анатольевна
Фролова Екатерина Анатольевна

Издательская группа

Крестинский Юрий Александрович	Председатель Правления группы компаний «Бионика»
Мефодовский Владимир Анатольевич	Генеральный директор ЗАО «Издательство «Литтерра»
Зимина Ольга Владимировна	Директор проекта «Рациональная фармакотерапия»
Кулеш Валентина Васильевна	Редактор проекта «Рациональная фармакотерапия»
Дятлова Наталья Генриховна	Ответственный секретарь
Заводова Екатерина Витальевна	Научный редактор
Колода Юлия Алексеевна	Научный редактор
Султанова Елена Анатольевна	Научный редактор
Фролова Екатерина Анатольевна	Научный редактор
Соловова Мария Николаевна	Литературный редактор
Румянцева Ольга Юрьевна	Руководитель отдела предпечатной подготовки
Агадулина Любовь Анатольевна	Выпускающий редактор
Круглик Виталий Григорьевич	Редактор
Токтаулова Надежда Васильевна	Корректор

Беридзе Елена Вахтанговна	Ведущий оператор компьютерной верстки
Хомяков Сергей Анатольевич	Руководитель отдела маркетинга и продаж
Буравова Лариса Ивановна	Менеджер по выставкам
Игошин Александр Геннадиевич	Менеджер по полиграфии



Дубовенко Вячеслав Владимирович	Генеральный директор ОАО «Издательство «Бионика»
Лындина Марина Анатольевна	Художественный редактор

ARON LLOYD

Сахно Дмитрий Александрович	Президент ЗАО «Агентство «Аарон Ллойд»
Красивская Ирина Георгиевна	Директор ЗАО «Агентство «Аарон Ллойд»
Кочеткова Ирина Леонидовна	Руководитель проекта «Рациональная фармакотерапия»
Альперович Борис Рувимович	Научный редактор, к.м.н.
Безруков Антон Владимирович	Менеджер по рекламе проекта «Рациональная фармакотерапия»
Бурдакова Юлия Олеговна	Менеджер по рекламе проекта «Рациональная фармакотерапия»
Мукин Константин Константинович	Менеджер по рекламе проекта «Рациональная фармакотерапия»
Хрусталева Юлия Олеговна	Менеджер по рекламе проекта «Рациональная фармакотерапия»

Как пользоваться руководством

Все тома серии «Рациональная фармакотерапия» построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством «Литтерра». Ниже дана характеристика основных разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов Руководства, посвященного рациональной фармакотерапии заболеваний в акушерстве и гинекологии.

Основные разделы

Раздел I. Клиническая фармакология средств, применяемых для лечения заболеваний в акушерстве и гинекологии

Классы ЛС описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- механизм действия и фармакологические эффекты;
- фармакокинетика;
- место в терапии;
- побочные эффекты и предостережения;
- противопоказания.

Раздел II. Клинические рекомендации

Заболевания описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- эпидемиология;
- классификация;
- этиология и патогенез;
- клинические признаки и симптомы;
- диагноз и рекомендуемые клинические исследования;
- дифференциальный диагноз;
- клинические рекомендации;
- оценка эффективности лечения;
- осложнения и побочные эффекты лечения;
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз.

Раздел III. Описания лекарственных средств

Описания упомянутых в Разделах I и II ЛС расположены в алфавитном порядке и включают их полную клинико-фармакологическую характеристику.

Приложение

Сводная информация по особенностям применения ЛС при беременности и кормлению грудью.

Справочно-информационный аппарат

Указатели описаний ЛС

Внутри каждой статьи Разделов I и II помещены Указатели описаний ЛС, содержащие следующую информацию:

- группы и международные наименования ЛС, упомянутых в данной статье;
- торговые наименования ЛС (если наряду с упоминанием в статье МНН этого ЛС в Разделе III помещено его описание);
- ссылки на страницы Раздела III, где помещены описания ЛС, упомянутых в данной статье.

Указатель международных и торговых наименований ЛС

Содержит алфавитный список упомянутых в руководстве ЛС и служит для быстрого поиска синонимов ЛС. Также указываются раздел и глава, в которых упоминается данное ЛС.

Указатели таблиц и рисунков

Содержат перечни всех таблиц и рисунков, помещенных в Разделах I и II, с указанием страниц.

Указатель рекламных материалов

Содержит материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации и опубликованные в Разделах I и II в виде примеров и дополнений к авторскому тексту, с указанием страниц.

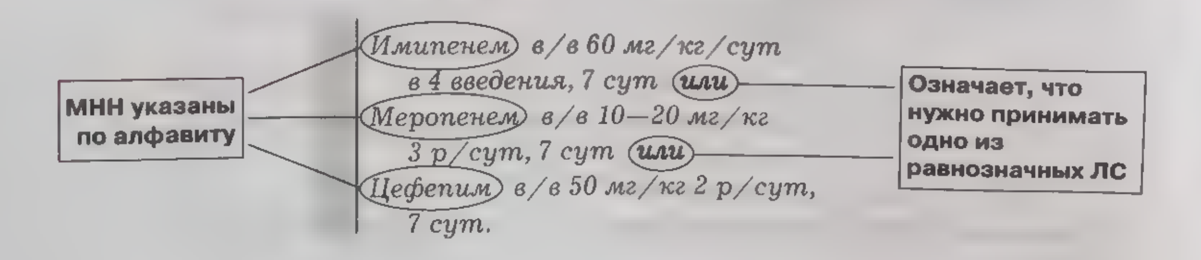
Схемы лечения

В схемы лечения (схемы фармакотерапии) включены следующие элементы: наименование ЛС, доза, кратность и продолжительность приема, путь введения.

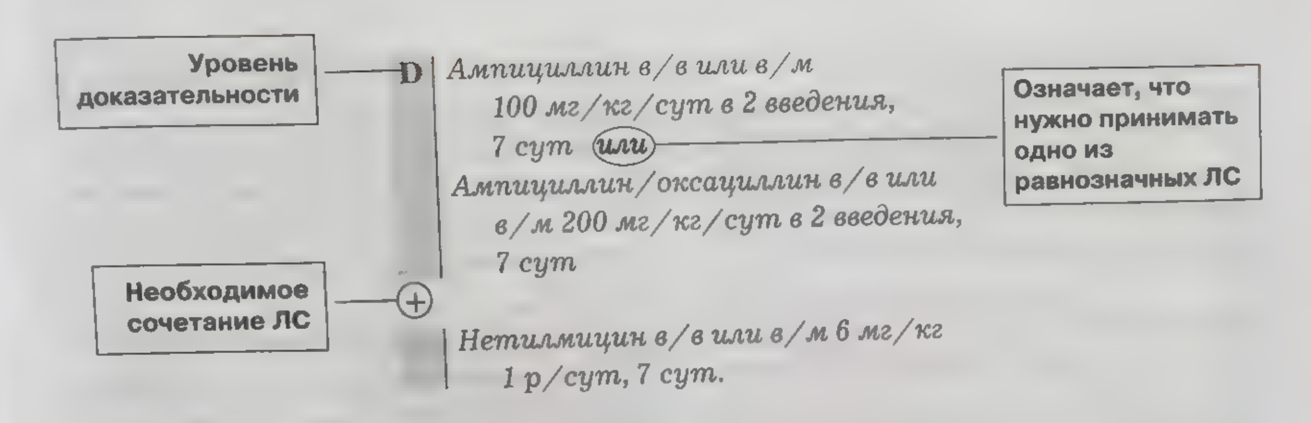
Основные принципы построения схем лечения:

- каждая схема начинается с новой строки;
- в начале схемы указывается ЛС (используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС);
- знак «+» внутри схемы обозначает **«необходимое сочетание ЛС»**;
- знак «±» внутри схемы обозначает **«возможное сочетание ЛС»**;
- схемы располагаются в алфавитном порядке, а слово ***«или»*** в конце каждой схемы означает, что **схемы равнозначны** и нужно принимать одно из равнозначных ЛС;
- схемы сгруппированы по пути введения ЛС (схемы приема ЛС внутрь, схемы в/м или в/в введения и т.д.) и/или по продолжительности приема (схемы однократного приема ЛС, схемы для ЛС, принимаемых в течение 3 суток и т.д.).

Однокомпонентная схема лечения



Двухкомпонентная схема лечения



Многокомпонентная схема лечения

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла (при дисменорее на фоне внутреннего эндометриоза) или с 16-го по 25-й день менструального цикла (при недостаточности лютеиновой фазы, в т.ч. и на фоне идиопатической гиперпрлактинемии), 6—9 мес (или)

Прогестерон во влагалище 200 мг/сут, 6—9 мес (при выраженных нарушениях функции ЖКТ, некомпенсированной дискинезии желчевыводящих путей)

Необходимое сочетание ЛС — (+)

Винпоцетин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 3—4 мес, с 2-месячными перерывами между курсами (2 курса в год)

Означает, что нужно принимать одно из равнозначных ЛС

Возможное сочетание ЛС — (±)

Карбамазепин внутрь 100—200 мг 2 р/сут, 1—2 мес (или)

Фенитоин внутрь 1/2—1 табл. (0,117 г) 1—2 р/сут, 1—2 мес.

Уровни доказательности рекомендаций

Особое внимание уделяется использованию в серии данных систематических обзоров и других инструментов медицины, основанной на доказательствах; последняя подразумевает применение современных статистически достоверных научных сведений для ведения конкретных пациентов.

На основе такого рода сведений разработаны рекомендации, которые обозначаются в Руководстве соответствующими латинскими буквами (A, B, C, D):

A Рекомендации подготовлены на основе метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний (randomised controlled trials) или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического испытания.

B Рекомендации подготовлены на основе данных контролируемого нерандомизированного испытания или на основе данных испытания с высоким уровнем дизайна (well-designed quasi-experimental study), например, когортные исследования (cohort studies).

C Рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования «случай-контроль» (case-control studies), сравнительные исследования (comparative studies), корреляционные исследования (correlation studies), одномоментные исследования (cross-sectional studies).

D Рекомендации подготовлены на основе исследований отдельных случаев (case series, case report, clinical examples), консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports).

Список условных обозначений

* — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
** — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована
*** — лекарственные средства, находящиеся в процессе регистрации в РФ

 Обозначение материалов, представленных производителями ЛС и согласованных с редакторами Руководства

 Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС

Список сокращений

PAS-реакция — метод выявления углеводов и дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью реактива Шиффа
BE — base excess (мера метаболического алкалоза)
C_{max} — максимальная концентрация
D_2-рецепторы — дофаминергические рецепторы
FiO_2 — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
Hb — гемоглобин
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита B
HELLP-синдром — H (hemolysis), EL (elevated liver enzyms), LP (low platelet count)
HLA-система — система гистосовместимости
ma константа — максимальная амплитуда (показатель, характеризующий свойства сгустка крови)
MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза
PaO_2 — напряжение кислорода в артериальной крови
$PaCO_2$ — напряжение углекислого газа в артериальной крови
PIP — максимальное давление на вдохе
r + k — время коагуляции (период от начала рекальцификации крови или плазмы до образования первых прочных нитей фибрина)
$SatO_2$ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тироксин
cT_3 — свободный трийодтиронин
cT_4 — свободный тироксин
VIN — интраэпителиальная неоплазия вульвы

АВ — атрофия влагалища
АВР — активированное время рекальцификации
АГ — артериальная гипертония
АГС — адреногенитальный синдром
АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АК — аминокислоты
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АлАТ — аланинаминотрансфераза
β_2-АМ — β_2-адреномиметики
АП — артериальный проток
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АПЭ	— аденоматозный полип эндометрия
β_2-АР	— β_2-адренорецепторы
АС	— алкалоиды спорыньи
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
АТ	— антибактериальная терапия
АТ-АТ	— антитромбоцитарные антитела
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФП	— α-фетопротеин
АФС	— антифосфолипидный синдром
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БА	— бронхиальная астма
БВ	— бактериальный вагиноз
БЛД	— бронхолегочная дисплазия
БМКК	— блокаторы «медленных» кальциевых каналов
ВА	— вторичная аменорея
ВГ	— врожденный гипотиреоз
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГКН	— врожденная гиперплазия коры надпочечников
ВГС	— вирус гепатита С
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВЖК	— внутрижелудочковое кровоизлияние
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМС	— внутриматочное средство/спираль
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВП	— внебольничная пневмония
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПС	— врожденный порок сердца
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ВХБ	— внутрипеченочный холестаз беременных
ВЧК	— внутричерепное кровоизлияние
ВЧОВ	— высокочастотная осцилляторная вентиляция
ВЭБ	— вирус Эпштейна—Барр
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота
ГАМП	— гиперактивный мочевой пузырь
ГБН	— геморрагическая болезнь новорожденных
ГВЗ	— гнойно-воспалительные заболевания
ГГ	— генитальный герпес
ГКС	— глюкокортикоидные средства
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
α-ГОДГ	— α-глютаминоксидегидрогеназа
ГП	— гиперпролактинемия
ГСД	— гестационный сахарный диабет
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны

ГСПП — гипоталамический синдром пубертатного периода
ГТГ — гестационный транзиторный гипертиреоз
γ-ГТГ — γ-глютамилтранспептидаза
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ГЭ — гиперплазия эндометрия
ДАПД — длительный амбулаторный перитонеальный диализ
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДЖ — дефицит железа
ДМК — дисфункциональные маточные кровотечения
ДМП — депо медроксипрогестерона
ДН — дыхательная недостаточность
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЗ — диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова)
ДЦП — детский церебральный паралич
ДЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат
ЕД — единицы действия
ЕМ — единица Монтевидео
ЖВП — желчевыводящие пути
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем
ЗПР — задержка полового развития
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЗСД — инсулинозависимый сахарный диабет
ИН — ишемическая нефропатия
ИПТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИСВ — индекс состояния влагалища
ИТП — индекс тромбодинамического потенциала
ИТТ — инфузионно-трансфузионная терапия
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФО — инозитолфосфат-олигосахариды
КЖТ — киста желтого тела
КОЕ — колониеобразующая единица
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КОС — кислотно-основное состояние
КПК — комбинированные пероральные контрацептивы
КС — климактерический синдром
КТ — компьютерная томография

КТГ — кардиотокография
КФК — креатинфосфокиназа
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛП — люмбальная пункция
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство (средства)
ЛУ — лимфатический узел (узлы)
МАО — моноаминоксидаза
МК — мозговое кровообращение
МКБ — международная классификация болезней
МКПП — маточное кровотечение в пубертатном периоде
МПА — медроксипрогестерон ацетат
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
МРТ — магнитно-резонансная томография
МТ — масса тела
МТИ — медиастинально-торакальный индекс
НГН — нарушенная гликемия натощак
НЛФ — неполноценная лютеиновая фаза
НМ — недержание мочи
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
19-НС — 19-норстероиды
НСГ — нейросонография
НСТ — нестрессовый тест
НТ — насыщение трансферрина
НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе
19-НТ — 19-нортестостерон
НЭК — некротизирующий энтероколит
ОАП — открытый артериальный проток
ОВГ — острый вирусный гепатит
ОЖДПБ — острая жировая дистрофия печени беременных
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОНН — острая надпочечниковая недостаточность
17-ОП — 17-оксипрогестерон
ОПГ-гестоз — гестоз с отеками, протеинурией и артериальной гипертонией
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПП — остеопороз в постменопаузе
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
ОФВ$_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

2—1702

ОЦК — объем циркулирующей крови
ПАМГ — плацентарный 1-микроглобулин
ПВИ — папилломавирусная инфекция
ПГ — простагландин
ПДГ — пируватдегидрогеназа
ПДФ — продукты деградации фибрина
ПЗ — пузырный занос
ПИ — протромбиновый индекс
ПМ — послеродовой мастит
ПМС — предменструальный синдром
ПН — плацентарная недостаточность
ПОН — полиорганная недостаточность
ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПП — предлежание плаценты
ППР — преждевременное половое развитие
ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек
ПСВ — пиковая скорость выдоха
ПСП — показатель страдания плода
ПТ — послеродовой тиреоидит
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭ — полип (-ы) эндометрия
ПЭО — полиэтиленоксид (-ы)
РА — реакция агглютинации
РДС — респираторный дистресс-синдром
РКМФ — растворимые комплексы мономеров фибрина
РМЖ — рак молочной железы
РНГА — реакция непрямой гемагглютинации
РНК — рибонуклеиновая кислота
РСК — реакция связывания комплемента
РЭ — рак эндометрия
РЭА — раковый эмбриональный антиген
РЭПО — рекомбинантный эритропоэтин
СА-125 — высокомолекулярный мембранный антиген
САД — систолическое артериальное давление
СГГФГ — синдром гипертормožения гонадотропной функции гипофиза
СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников
СД — сахарный диабет
СИЯ — синдром истощения яичников
СМЖ — спинномозговая жидкость
СМЭР — селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
СН — сердечная недостаточность
СО — стандартное отклонение
СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СРО	— свободно-радикальное окисление
СРЯ	— синдром резистентных яичников
СШ	— септический шок
ТБ	— трофобластическая болезнь
ТБГ	— трофобластический β-глобулин
ТГ	— триглицериды
ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТПО	— тиреоидная пероксидаза
ТСГ	— тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТП	— тромбомическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочных артерий
УГМ	— урогенитальный микоплазмоз
УГР	— урогенитальные расстройства
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УК	— урогенитальный кандидоз
УКЗ	— узловой коллоидный зоб
УТ	— урогенитальный трихомониаз
УХ	— урогенитальный хламидиоз
ФА	— фенилаланин
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ФКГ	— фонокардиография
ФКУ	— фенилкетонурия
ФКЯ	— фолликулярная киста яичника
ФП	— фибрилляция предсердий
α-ФП	— α-фетопротеин
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФцКЯ	— функциональные кисты яичников
ХГ	— хорионический гонадотропин
β-ХГ	— β-субъединица хорионического гонадотропина
ХЛНН	— хроническая легочная недостаточность недоношенных
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦИН	— цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	— центральная нервная система
ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость
ЧД	— частота дыхания
ч-МГ	— человеческий менопаузальный гонадотропин
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ч-ХГ	— человеческий хорионический гонадотропин

ШБК	— шейка бедренной кости
ЩЖ	— щитовидная железа
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭК	— экстренная контрацепция
ЭКГ	— электрокардиограмма, электрокардиография
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭхоЭГ	— эхоэнцефалография
ЭШМ	— эндометриоз шейки матки
ЭЭГ	— электроэнцефалография
ЯБ	— язвенная болезнь

в/в	— внутривенно (-ый)
в/м	— внутримышечно (-ый)
капс.	— капсула
м.ц.	— менструальный цикл
мг	— миллиграмм
мес	— месяц
мин	— минута
мкг	— микрограмм
мл	— миллилитр
мм	— миллиметр
нед	— неделя
п/к	— подкожно (-ый)
пор.	— порошок
р/сут	— раз в сутки
р-р	— раствор
р-р д/ин.	— раствор для инъекций
р-р д/инф.	— раствор для инфузий
рт. ст.	— ртутного столба
сек	— секунда
ст. л.	— столовая ложка
сут	— сутки
т.к.	— так как
табл.	— таблица, таблетка
фл.	— флакон
ч	— час
ч.л.	— чайная ложка

РАЗДЕЛ I

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Глава 1. Эстрогены

Указатель описаний ЛС

Эстрогены относятся к наиболее часто применяемым в медицине ЛС. Применение ЛС, в состав которых входят эстрогены, позволяет успешно проводить планирование семьи (соответственно, уменьшает частоту абортов, вторичного бесплодия и материнской смертности) и существенно улучшает качество жизни женщин в постменопаузе.

Классификация: выделяют натуральные и синтетические эстрогены.

Натуральные эстрогены включают эстрадиол, эфиры эстрогенов, эстриол и конъюгированные эстрогены. Последние получают из мочи жеребых кобыл. Конъюгированные эстрогены представляют собой смесь эстрона сульфата, эквилина и эквилинина.

Синтетические эстрогены синтезируют путем введения этинильной (для получения этинилэстрадиола) и метильной (для получения местранола) группы соответственно в 17-е и 3-е положения ароматического кольца эстрадиола.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Эстрогены, как и все стероидные гормоны, проникают через плазматическую мембрану клеток и связываются со специфическими ядерными рецепторами. Рецепторы обладают доменом, связывающим лиганды, с помощью которого они образуют комплексы с эстрогенами, и доменом, связывающим ДНК, который обладает высоким сродством к определенным участкам ДНК в промотерном регионе генов-мишеней и с высокой специфичностью связывается с ними. В результате этого взаимодействия изменяются транскрипция матричной РНК и синтез белка, что в конечном итоге обусловливает многочисленные эффекты эстрогенов.

Эстрогены оказывают пролиферативный эффект на клетки эндометрия, эпителий влагалища и мочеиспускательного канала. По механизму отрицательной обратной связи препараты эстрогенов в составе комбинированных с прогестагенами контрацептивов подавляют выработку гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), в результате чего снижается синтез гонадотропинов и отсутствует овуляторный пик лютеинизирующего гормона. У женщин в постменопаузе эстрогены снижают выраженность климактерических нарушений.

Эстрогены тормозят резорбцию костной ткани, увеличивают уровень липопротеидов высокой плот-

ности и снижают уровень липопротеидов низкой плотности, повышают уровень триглицеридов, но снижают общий уровень холестерина в крови. В печени эстрогены повышают синтез транскортина, тироксинсвязывающего глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Кроме того, эстрогены повышают синтез печенью фибриногена, VII, VIII, X и XI факторов свертывания, что приводит к повышению свертываемости крови.

Фармакокинетика

Наиболее часто эстрогены принимают внутрь, однако существуют формы для в/м, трансдермального и интравагинального введения.

В плазме крови натуральные эстрогены связываются преимущественно с ГСПГ, а синтетические эстрогены — с альбумином.

В печени эстрадиол подвергается быстрой биотрансформации. Период полувыведения составляет несколько минут. Большая часть метаболитов выводится из организма с мочой, меньшая — с желчью. Эстрогены подвергаются энтерогепатической рециркуляции, что необходимо учитывать при одновременном приеме антибиотиков, подавляющих кишечную флору и в результате ослабляющих действие эстрогенов. Этинилэстрадиол ввиду меньшей печеночной биотрансформации выводится из организма медленнее. Местранол за счет отщепления метильной группы быстро превращается в печени в этинилэстрадиол, который и является его активной формой.

Место в терапии

Синтетические эстрогены наиболее часто используются в комбинации с прогестагенами в составе комбинированных оральных контрацептивов. ЛС характеризуются высокой эффективностью, простотой применения и обратимостью действия.

Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) широко применяются как для предупреждения нежелательной беременности, так и с целью профилактики и лечения многих гинекологических заболеваний. На фоне приема КПК стабилизируется менструальный цикл, нормализуются продолжительность и интенсивность менструальноподобного кровотечения, снижается частота дисфункциональных маточных кровотечений. Гормональные контрацептивы уменьшают проявление первичной дисменореи и овуляторных болей. Отмечено благоприятное влияние этих ЛС на проявления предменструального синдрома. При применении КПК снижается риск развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочной железы, воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности.

ЛС, содержащие натуральные эстрогены, используются для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в пре- и постменопаузе, при посткастрационном синдроме, гипогонадотропном гипогонадизме и первичной недостаточности яичников.

Как правило, для снижения риска развития гиперплазии и рака эндометрия используют комбинацию натуральных эстрогенов с прогестагенами. Женщинам после гистерэктомии показаны чистые эстрогены.

В настоящее время основными показаниями к применению ЗГТ у женщин в пре- и постменопаузе являются выраженные вазомоторные, вегетативные и эмоционально-психические расстройства, приводящие к снижению качества жизни больных, а также выраженные симптомы урогенитальной атрофии. При этом ЗГТ рекомендуется применять не более 5 лет после наступления менопаузы, а при снижении выраженности перечисленных симптомов лечение можно постепенно отменить еще раньше.

В случае преобладания патологии урогенитального тракта оптимально местное (в виде крема или влагалищных свечей) применение эстриола, оказывающего выраженное кольпо- и уротропное действие.

Побочные эффекты и предостережения

При приеме эстрогенов могут отмечаться болезненность молочных желез, тошнота, головная боль, изменение настроения, межменструальные кровянистые выделения, отеки и незначительное увеличение массы тела. Перечисленные эффекты носят, как правило, преходящий характер.

При применении препаратов эстрогенов возрастает риск развития желчнокаменной болезни, тромбозов и тромбоэмболий.

С осторожностью назначают препараты эстрогенов пациенткам с нарушениями функции печени, почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мигренью, бронхиальной астмой, эпилепсией, порфирией, гиперкальциемией.

Противопоказания

Противопоказаниями к приему эстрогенов служат тромбоэмболические заболевания, тромбоз глубоких вен, сосудистые заболевания, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инсульт в анамнезе, осложненный сахарный диабет, злокачественные опухоли репродуктивной системы и молочных желез, неясной этиологии кровотечения из влагалища, тяжелые нарушения функции печени, цирроз, острый вирусный гепатит, головные боли с выраженной локальной неврологической симптоматикой, активное курение в возрасте старше 35 лет, беременность.

Прием эстрогенов при лактации нежелателен, т.к. снижает количество грудного молока.

Глава 2. Гестагены

Указатель описаний ЛС

Начало истории изучения гестагенов относится к концу XIX в., когда было доказано, что желтое тело подавляет овуляцию, а применяться гестагены стали в начале XX в., после того как в 1934 г. был выделен натуральный гестаген — прогестерон. В начале 50-х гг. были получены синтетические гестагены (в 1950 г. — норэтистерон, в 1952 г. — норэтинодрел), после чего гестагены стали активно внедряться в клиническую практику. С 1953 г. их используют для лечения меноррагий, в 1956 г. была предпринята первая попытка использовать норэтинодрел для контрацепции, но революционным событием оказалось появление на рынке комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстроген местранол и гестаген норэтинодрел. С 80-х гг. XX в. гестагены становятся неотъемлемой частью ЗГТ, а в 90-е гг. XX в. их пробовали применять для создания средств мужской контрацепции.

Все гестагены можно разделить на **натуральные** (прогестерон) и **синтетические**. В настоящее время синтезировано большое количество синтетических гестагенов, что открывает широкие возможности для индивидуального выбора гормонального ЛС для контрацепции или ЗГТ. Это особенно важно потому, что выбор эстрогенов ограничен — это один синтетический эстроген для контрацепции — этинилэстрадиол и один натуральный — 17β-эстрадиол — для ЗГТ. По химической структуре все синтетические гестагены делятся на 3 группы: производные 19-нортестостерона (19-НТ), структурно связанные с тестостероном, производные 17-гидроксипрогестерона, структурно связанные с прогестероном, и производные спиролактона **(табл. 2.1)**.

Таблица 2.1. Химическая классификация синтетических гестагенов

Группа	Примеры
Производные 19-нортестостерона:	
▪ с этинильным радикалом у C17:	
— производные эстрана	Линестренол Норэтинодрел Норэтистерон (норэтиндрон) Тиболон Этинодиола диацетат
— производные гонана	Гестоден Дезогестрел Левоноргестрел Норгестимат Норгестрел
▪ без этинильного радикала у C17	Диеногест

Таблица 2.1 (окончание)

Группа	Примеры
Производные прогестерона	Дидрогестерон Мегестрол (ацетат)* Медрогестон* Медроксипрогестерон (ацетат) Номегестрол* Промегестон* Хлормадинон (ацетат) Ципротерон (ацетат)
Производные спиролактона	Дроспиренон

Для клинициста химическая классификация гестагенов не имеет практического значения, поскольку гестагены одного класса могут существенно различаться по спектру своих клинико-фармакологических эффектов. С клинической точки зрения важно разделение гестагенов на андрогенные и антиандрогенные, метаболически нейтральные и не нейтральные, а также по силе гестагенного эффекта и влиянию на эндометрий (защита от пролиферативного влияния эстрогена).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Гестагены относятся к стероидным гормонам. Биологические эффекты обусловлены их взаимодействием со стероидными рецепторами. Первой структурой, с которой взаимодействуют гестагены в процессе реализации биологической активности на клеточном уровне, является плазматическая мембрана. При связывании гестагенов с мембранными рецепторами происходит изменение функционального состояния клетки за счет изменения проницаемости мембран для различных ионов, а также изменение активности ферментов, образования вторичных посредников внутри клетки. Взаимодействие с мембранными рецепторами опосредует негеномные эффекты гестагенов, которые развиваются быстро, в течение нескольких минут или часов.

Проникая внутрь клетки, гестагены связываются с цитозольными рецепторами, представляющими собой ядерные белки. В результате изменяется транскрипция специфических генов, что обусловливает физиологические и морфологические изменения в органах-мишенях — геномные эффекты гестагенов. Развиваются геномные (медленные) эффекты в течение нескольких часов и даже суток.

Существует **5 типов стероидных рецепторов**: для эстрогенов, гестагенов, андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Гестагены в наибольшей мере связываются со специфическими гестагенными рецепторами, но могут в той или иной степени связываться и с другими типами стероидных рецепторов, что определяет особенности их действия. Так, прогестерон связывается с минералокортикоидными рецепторами, что обусловливает его антиминералокортикоидное действие; медроксипрогестерон ацетат (МПА) — с глюкокортикоидными рецепторами, поэтому обладает небольшой глюкокортикоидной активностью; ряд гестагенов связываются с андрогенными рецепторами.

Основные биологические эффекты прогестерона заключаются в следующем:

- вызывает секреторную трансформацию пролиферирующего под влиянием эстрогенов эндометрия;
- участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы по механизму обратной связи;
- способствует образованию густой и вязкой цервикальной слизи;
- снижает активность гладкой мускулатуры матки и половых путей;
- определяет подъем базальной температуры во второй фазе менструального цикла;
- стимулирует рост молочных желез, подготавливает их к секреции;
- влияет на обменные процессы в организме женщины (преобладают катаболические эффекты);
- обладает свойствами антагониста альдостерона;
- имеет антиэстрогенный эффект.

Фармакокинетика

В **таблице 2.2** представлена фармакологическая активность синтетических гестагенов.

Основными фармакологическими эффектами синтетических гестагенов являются следующие:

- **гестагенный эффект** — способность вызывать секреторные изменения подготовленного эстрогеном эндометрия и способность подавлять выброс ЛГ, что приводит к блокаде овуляции. По гестагенной активности производные 17-гидроксипрогестерона равны или незначительно превосходят эффект натурального прогестерона, а производные 19-НТ значительно сильнее прогестерона;
- **слабый эстрогенный эффект** есть у норэтистерона и тиболона, поскольку при их первичном прохождении через печень образуются метаболиты с эстрогенной активностью (способные связываться и активировать эстрогенные рецепторы);
- **антиэстрогенный эффект** отмечается у всех синтетических гестагенов, но наиболее выражена у представителей 19-НТ. Это может иметь значение при ЗГТ, поскольку снижает благоприятное действие эстрогенов;
- **андрогенный эффект** имеется у производных 19-НТ (за исключением диеногеста). Принято считать, что у наиболее современных 19-НС — дезогестрела, гестодена, норгестимата остаточная андрогенность не имеет клинического значения, особенно если они используются в низких дозах в сочетании с эстрогенами. Наличие андрогенной активности у гестагенов имеет свои отрицательные и положительные стороны. К отрицательным моментам от-

Таблица 2.2. Фармакологическая активность[1] гестагенов

Гестаген	Эффекты					
	Гестагенный	Эстрогенный	Антиэстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Антиминералокортикоидный
Прогестерон	+	–	+	–	+/–	+
Производные прогестерона						
Ципротерон	+	–	+	–	+++	–
Дидрогестерон	+	–	+	–	–	–
Медроксипрогестерон	+	–	+	(+)	–	–
Хлормадинон	+	–	–	–	+	–
Производные 19-нортестостерона						
Норэтистерона ацетат	+	+	+	+	–	–
Линестренол	+	+	+	+	–	–
Левоноргестрел	+	–	+	+	–	–
Дезогестрел	+	–	+	(+)	–	–
Гестоден	+	–	+	(+)	–	(+)
Норгестимат	+	–	+	(+)	–	–
Тиболон	+	+	–	+	–	–
Диеногест	+	–	–	–	+	–
Производное спиронолактона						
Дроспиренон	+	–	–	–	+	++

[1] «–» — отсутствие активности; «(+)» — слабая; «+» — умеренная; «++» — сильная; «+++» — очень сильная.

носятся неблагоприятное действие на метаболизм, прежде всего липидов и углеводов, возможность повышения массы тела, нежелательное влияние на кожу и волосы и то, что андрогенная активность препятствует положительному действию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему при ЗГТ. Клинически благоприятным является лечебное действие таких гестагенов при слабости, астенизации, гипотонии, снижении либидо и дополнительная защита костной ткани при ЗГТ.

Установлено, что гестагены могут влиять на метаболизм липидов, причем их действие, как правило, неблагоприятное. Они повышают холестерин в атерогенных липопротеидах — липопротеидах низкой плотности (ЛПНП) и снижают в антиатерогенных — липопротеидах высокой плотности (ЛПВП), кроме того, может повышаться уровень триглицеридов (ТГ). В большей степени на обмен липидов влияют гестагены, обладающие андрогенной активностью. Клинически значимые изменения липидов могут произойти при применении производных 19-НТ, особенно назначаемых в больших дозах и длительно. Производные 17-гидроксипрогестерона дидрогестерон, а также диеногест и дроспиренон практически не влияют на метаболизм липидов;

- **антиандрогенный эффект** имеется у ципротерона, диеногеста, дроспиренона и хлормадинона, относительная активность которых составляет соответственно 100, 40, 30 и 15%. Антиандрогенная активность является клинически благоприятным свойством гестагенов, поскольку обеспечивает терапевтический эффект при андрогензависимых состояниях у женщин (акне, себорея, гирсутизм, андрогенная алопеция). Гестагены с антиандрогенным эффектом не препятствуют благоприятному влиянию эстрогенов на липиды крови. Антиандрогенная активность гестагенов обусловлена несколькими механизмами:
  — блокированием выработки гонадотропинов гипофизом, что приводит к уменьшению синтеза андрогенов;
  — прямым блокированием андрогенных рецепторов;
  — ингибированием активности 5α-редуктазы, которая переводит тестостерон в более активный дигидротестостерон;
  — в сочетании с этинилэстрадиолом повышением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и отсутствием вытеснения андрогенов из связи с ГСПГ;
- **антиминералокортикоидный эффект** имеется только у одного прогестагена — дроспиренона. Дроспиренон конкурентно ингибирует альдостероновые рецепторы канальцев почек, блокируя взаимодействие с ними альдостерона. Это препятствует активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон и задержке натрия и воды, вызываемой эстрогеном. В результате уменьшается частота побочных реакций, обусловленных задержкой жидкости: отечность, нагрубание молочных желез, увеличение веса, а также снижается тяжесть предменструального синдрома. Кроме того, антиминералокортикоидный эффект дроспиренона позволяет контролировать артериальное давление (АД), что особенно важно при проведении ЗГТ.

Таким образом, гестагены различаются по своим свойствам, и каждый тип гестагенов имеет свои преимущества и свои недостатки. Более однородной является группа производных 19-НТ с этинильным радикалом; их общими свойствами являются:

- высокая биодоступность при приеме внутрь;
- короткий период полувыведения;
- выраженное гестагенное влияние на эндометрий;
- надежное подавление овуляции;
- хороший контроль менструального цикла при комбинации с этинилэстрадиолом.

Все гестагены этой группы, за исключением диеногеста, имеют остаточную андрогенность, которая уменьшается от эстранов к гонанам.

Особыми свойствами среди производных 19-НТ обладает диеногест: он сочетает свойства производных 19-НТ и прогес-

терона и выделяется в особый класс «гибридных» гестагенов. Благодаря значительной модификации молекулы и отсутствию этинильного радикала он лишен андрогенности и, напротив, обладает антиандрогенным эффектом, благодаря чему метаболически нейтрален. Влияние диеногеста на эндометрий сравнимо с эффектом 19-НС; он обеспечивает надежную защиту эндометрия при ЗГТ. Антигонадотропный эффект диеногеста соспоставим с таковым производных прогестерона, для подавления овуляции требуется доза 2 мг/сут. Диеногест имеет благоприятные фармакокинетические параметры, не оказывает отрицательного влияния на печень.

Группа производных прогестерона очень разнородна по своей химической структуре и эффектам; фактически каждый гестаген уникален по своим характеристикам. Вопреки распространенному мнению, наличие антиандрогенной активности не является общим свойством гестагенов этой группы **(табл. 2.2)**; дидрогестерон не имеет какого-либо эффекта, а медроксипрогестерон обладает слабой андрогенностью. К общим свойствам гестагенов этой группы можно отнести более слабый, чем у производных 19-НТ, гестагенный эффект и вследствие этого необходимость использования более высоких доз как для подавления овуляции, так и для защиты эндометрия при ЗГТ. Преимущества производных прогестерона заключаются в минимальном влиянии на показатели обмена веществ и минимальной способности к связыванию с ГСПГ и, как следствие, в метаболической нейтральности.

Наиболее благоприятный клинико-фармакологический профиль среди всех гестагенов имеет дроспиренон, который сочетает гестагенную, антиандрогенную и антиминералокортикоидную активность. Дроспиренон обеспечивает надежную контрацепцию и защиту эндометрия; метаболически нейтрален; за счет антиандрогенного эффекта улучшает состояние кожи и волос и благоприятно влияет на липиды крови. Антиминералокортикоидный эффект препятствует задержке натрия и воды, что уменьшает риск развития побочных эффектов, улучшает переносимость и приемлемость препаратов, а также обеспечивает терапевтические преимущества (лечение предменструального синдрома; контроль АД).

Фармакокинетика

Фармакокинетика гестагенов изучена недостаточно, особенно это касается производных прогестерона. Следует иметь в виду, что основные фармакокинетические показатели производных 19-НТ получены при их совместном применении с этинилэстрадиолом. Данные о фармакокинетике гестагенов представлены в **таблице 2.3.**

Таблица 2.3. Фармакокинетика гестагенов

Гестаген	Биодоступность, %	Метаболизм	Период достижения максимальной концентрации, ч	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Прогестерон	—	В печени	1—4	<1	Почечный
МПА внутрь	—	В печени	2—4	30	Почечный
МПА в/м	—	Нет пресистемного метаболизма	3 нед	50 дней	Почечный
Мегестрол ацетат	—	В печени	2—3	38—40	Почечный
Норэтистерон	64	Выражен пресистемный метаболизм	1,2—2	6—12	Почечный

Таблица 2.3 (окончание)

Гестаген	Биодоступность, %	Метаболизм	Период достижения максимальной концентрации, ч	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Левоноргестрел	89	Нет пресистемного метаболизма	[illegible],5—1,4	13—24	Почечный
Гестоден	99	В печени	1,7	10	Почечный
Дезогестрел	76	Активная форма — 3-кето-дезогестрел	1,6	12,6	Почечный
Диеногест	96	Нет пресистемного метаболизма	1—2	6,5—12	Почечный

Натуральный прогестерон плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), поэтому в настоящее время применяется в микронизированной форме. Высокой биодоступностью отличаются производные 19-НС, особенно левоноргестрел, гестоден и диеногест.

Гестагены метаболизируются в печени. Ряд 19-НС по существу являются пролекарствами. Так, линестренол, этинодиола диацетат и норэтинодрел в результате печеночного метаболизма в организме превращаются в норэтистерон, дезогестрел — в активный 3-кето-дезогестрел, а норгестимат частично — в левоноргестрел. У некоторых гестагенов выражен пресистемный метаболизм (норэтистерон, тиболон).

Время достижения максимальной концентрации для большинства 19-НС составляет 1—2 ч, при этом наиболее высокая максимальная концентрация отмечается у диеногеста (23,4 нг/мл), она в 1,5 раза выше, чем у норэтистерона и практически в 10 раз выше, чем у других производных 19-НС.

Все гестагены имеют высокое сродство к белкам плазмы (в связанном состоянии находится более 90%) **(табл. 2.4)**. Около 20% прогестерона прочно связывается с кортикостероидсвязывающим глобулином, 79% имеют слабую связь с альбумином и только 0,6% связывается с ГСПГ.

Все производные 19-НС в той или иной мере связываются с ГСПГ, следовательно, могут вытеснять тестостерон из связи с транспортным белком, чем отчасти обусловлена их андрогенная активность. Диеногест не связывается с этим типом глобулинов, не вытесняет тестостерон, что, безусловно, усиливает его антиандрогенные свойства. Обращает на себя внимание высокая концентрация свободной фракции диеногеста (9%) по сравне-

Таблица 2.4. Связь с белками плазмы производных 19-нортестостерона

Гестаген	Связь с ГСПГ, %	Связь с альбумином, %	Свободная фракция, %
Норэтистерон	35,5	60,8	3,7
Левоноргестрел	47,5	50	2,5
3-кето-дезогестрел	31,6	65,9	2,5
Гестоден	75,3	24,1	0,6
Диеногест	0	91	9

нию с другими производными 19-НС. Именно свободная фракция диеногеста фармакологически активна, и именно этот показатель во многом объясняет его высокую активность.

Гестагены выводятся из организма преимущественно с мочой. Производные 17-гидроксипрогестерона выводятся медленнее, чем производные 19-НС.

Место в терапии

Наиболее часто гестагены используются в составе КОК, в которых синтетические гестагены разных групп сочетаются с этинилэстрадиолом. Применяются контрацептивы, содержащие лишь небольшие дозы гестагенов, — так называемые мини-пили. Мини-пили показаны женщинам с противопоказаниями к эстрогенам, женщинам после 40 лет, а также в период лактации, т.к. они не влияют на количество и качество молока. Пролонгированным действием обладают инъекционные препараты МПА (150 мг вводится внутримышечно (в/м), контрацептивный эффект сохраняется в течение 3 месяцев) и внутриматочная гормональная система Мирена (продолжительность действия до 5 лет).

Гормональные контрацептивы:

- эффективны при различных нарушениях менструального цикла, таких как дисменорея, предменструальный синдром, овуляторные боли, нерегулярные или обильные менструальные кровотечения;
- обладают лечебным действием при эктопии шейки матки;
- при длительном применении в 2—3 раза снижают риск развития острых воспалительных заболеваний органов малого таза;
- снижают частоту доброкачественных заболеваний яичников и молочных желез;
- эффективны в профилактике и лечении некоторых форм эндометриоза;
- применяются при некоторых формах эндокринного бесплодия;
- оказывают лечебное действие при акне, гирсутизме.

Выбор гормонального контрацептива проводят с учетом типа гестагена, дозы входящих компонентов, фазности КОК.

Другой областью применения гестагенов является ЗГТ, при этом гестагены добавляются к натуральным эстрогенам у женщин с интактной маткой. Основная цель применения гестагенов в этом случае — защитить эндометрий от пролиферативного действия эстрогенов и таким образом предотвратить развитие гиперплазии и рака эндометрия. После гистерэктомии добавлять гестагены к ЗГТ нецелесообразно. ЛС ЗГТ рекомендуется применять не более 5 лет после наступления менопаузы. Гестагены при ЗГТ назначаются в циклическом (т.е. в течение последних 10—12 дней цикла) и в непрерывном (т.е. в течение всех 28 дней) режимах. При циклическом режиме соблюдается принцип минимальной дозы гестагена, но у 85—90% женщин наблюдается менструальноподобная реакция. При непрерывном режиме общая доза гестагена выше, но у большинства женщин наступает аменорея. Выбор ЛС для ЗГТ осуществляется с учетом типа гестагена, периода климактерия и желания женщины иметь или не иметь менструальноподобную реакцию.

Отдельно следует остановиться на использовании гестагенов с выраженными антиандрогенными свойствами (ципротерон, диеногест, дроспиренон). Как правило, их назначают в составе КОК (вместе с этинилэстрадиолом) женщинам, страдающим андрогензависимыми заболеваниями (акне, гирсутизм, себорея, андрогенная алопеция, синдром поликистозных яичников). Наиболее выраженным лечебным эффектом обладает ципротерон. Гестагены (норэтистерон, микронизированный прогестерон, МПА в таблетках, дидрогестерон) используют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) и некоторых форм вторичной аменореи, вызванных гормональным дисбалансом (ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы) при отсутствии органической патологии матки и яичников. При ДМК для гормонального гемостаза обычно используются высокие дозы эст-

рогенов или комбинация эстрогенов с гестагенами (КОК), для профилактики рецидивов кровотечения — чистые гестагены в циклическом режиме.

Мегестрол и МПА (в таблетках) используются для лечения гиперплазии эндометрия без признаков атипии. При аденоматозной гиперплазии показано хирургическое лечение, однако, если имеется высокий риск операции или женщина в будущем планирует беременность, назначаются постоянные высокие дозы гестагенов.

Прогестагены применяются для лечения эндометриоза. Норэтистерон, линестренол, дидрогестерон, МПА, диеногест уступают по эффективности более современным средствам для лечения эндометриоза, однако их бесспорным преимуществом является лучшая переносимость.

Альтернативным методом терапии гиперплазии эндометрия, небольших миоматозных узлов и эндометриоза является использование внутриматочной гормональной системы Мирена, выделяющей левоноргестрел непосредственно в полость матки. Благодаря этому достигается высокая местная концентрация гестагена при минимальном системном влиянии. Преимуществами Мирены являются удобство, высокая эффективность, минимум побочных эффектов, длительность применения 5 лет и наличие контрацептивного эффекта.

Гестагены нередко применяются для лечения онкологических заболеваний. При генерализованном раке почки традиционно используются гестагены (МПА в инъекциях), антиэстрогены и антиандрогены, однако эффективность любой гормонотерапии в этом случае минимальна. МПА (в таблетках и инъекциях), мегестрол показаны для лечения рака эндометрия, особенно при рецидивах и (или) диссеминации процесса. Гестагены (МПА, мегестрол) являются одним из методов гормонотерапии при раке молочной железы, при этом они назначаются как препараты 2—3-й линии у женщин в постменопаузальном периоде. Мегестрол и ципротерон применяются для лечения гормонально зависимого и прогрессирующего рака предстательной железы. Надо помнить, что гестагены при онкологических заболеваниях рекомендуются только как вспомогательные и/или паллиативные средства при прогрессирующих, неоперабельных, рецидивирующих или метастазирующих гормонально зависимых опухолях.

Побочные эффекты

К наиболее частым побочным эффектам, встречающимся при применении гестагенов и требующим специального медицинского внимания, относятся так называемые «прорывные» маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Они характерны для минипили (гормональные контрацептивы, содержащие низкие дозы гестагенов). Нередко после прекращения приема гестагенов диагностируется аменорея (отсутствие менструаций в течение 6 месяцев). При назначении инъекционного МПА частота развития вторичной аменореи зависит от длительности применения (58% — при 12 месяцах, 68% — при 24 месяцах соответственно). При использовании имплантанта с левоноргестрелом в течение 1 года аменорея отмечена у 9,4—15% женщин. В литературе имеются сообщения, что у части женщин с диагностированной аменореей происходит спонтанное восстановление менструального цикла через 12 месяцев с полной нормализацией репродуктивной функции, в этих случаях речь идет о задержке восстановления фертильности.

Показано, что гестагены могут нарушить толерантность к глюкозе у женщин, исходно уже имеющих нарушения углеводного обмена и (или) наследственную предрасположенность к ним. Гипергликемия зафиксирована у 16% пациенток, использующих высокие дозы мегестрола. Не влияют на углеводный обмен минипили. Назначение гестагенов при сахарном диабете должно проводиться под тщательным наблюдением врача и контролем уровня сахара крови.

Более редкими побочными эффектами гестагенов являются галакторея, кожная сыпь, депрессии. Развитие депрессии связывают с изменением под влиянием гестагенов метаболизма триптофана, в этих случаях показан дополнительный прием витамина B_6 или переход на ЛС с другим гестагенным компонентом.

Достаточно редко при применении гестагенов происходят тромбоэмболии и тромбозы (как правило, на фоне высоких доз — обычно при лечении злокачественных опухолей). Чтобы не пропустить этого грозного осложнения, врач должен обращать внимание на такие симптомы, как внезапная и сильная головная боль, нарушения речи, координации, зрения, острая боль в груди, необъяснимая одышка, чувство онемения в руках и ногах. До настоящего времени не ясно, повинен в развитии тромбоза прием высоких доз гестагена или это является следствием основного заболевания.

При применении высоких доз МПА возможно развитие симптомов гиперкортицизма (лунообразное лицо, увеличение массы тела).

Использование имплантантов левоноргестрела может привести к возникновению головной боли у 24% женщин, изменению настроения и нервозности у 16%, увеличению яичников и развитию кист у 10%. Последняя нежелательная реакция проходит, как правило, самостоятельно и редко требует хирургического лечения.

В местах инъекций или имплантации гестагенов иногда появляются боль, покраснение, раздражение.

В течение первых 3 месяцев применения КОК могут появляться акне, напряжение и боли в молочных железах, приливы, бессонница, потеря или прибавка веса, тошнота.

В настоящее время активно обсуждается роль комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ в развитии рака молочной железы. Так, в мае 2002 г. было досрочно приостановлено крупное рандомизированное, плацебо контролированное исследование WHI (Women's Health Initiative), поскольку было показано, что длительный прием медроксипрогестерона в комбинации с конъюгированными эстрогенами (более 5 лет) повышает частоту развития рака молочной железы, а также инфаркта миокарда, инсульта, тромбэмболических нарушений *(J.E. Rossouw, 2002)*. Однако пока окончательно не ясно, имеет ли к этому отношение медроксипрогестерон или все-таки причиной осложнений являются эстрогены.

Противопоказания

Прием гестагенов противопоказан при гормонально-зависимых опухолях (злокачественные опухоли молочной железы, органов малого таза). Гестагены могут ухудшить течение опухолевого процесса, однако следует помнить, что некоторые гестагены (МПА, мегестрол) используются как паллиативная терапия при раке у определенного контингента больных.

Гестагены противопоказаны при заболеваниях печени (поскольку может нарушаться метаболизация препаратов 19-НС), при остром тромбофлебите, тромбозе или тромбоэмболии, при беременности (однако прогестерон может применяться у беременных при недостаточности желтого тела), при маточных кровотечениях неясного генеза (т.к. использование гестагенов может задержать своевременную диагностику основного заболевания, включая злокачественные опухоли органов малого таза), при повышенной чувствительности к гестагенам.

Существует целый ряд заболеваний и состояний, при которых требуется тщательно оценить соотношение польза/риск перед назначением гестагенов. К ним относятся бронхиальная астма, тяжелая артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, эпилепсия, мигрень. При почечной недостаточности гестагены могут дополнительно увеличить задержку жидкости. Не рекомендуется назначать гестагены при тяжелых формах сахарного диабета, особенно при развитии микро- и макроангиопатий. У больных с гиперлипидемией гестагены, особенно с андрогенной активностью, создают проблемы с контролем уровня холестерина.

Взаимодействия

Описано взаимодействие гестагенов с аминоглютетемидом. Аминоглютетемид — средство, ингибирующее синтез кортикостероидов в надпочечниках и угнетающее процесс превращения андрогенов в эстрогены в различных органах и тканях. Средство применяется при раке молочной железы и раке предстательной железы, а также при гиперкортицизме. Аминоглютетемид может значительно снижать сывороточную концентрацию МПА, применяемого внутрь и в виде инъекций. Механизм данного взаимодействия не установлен, предполагают, что аминоглютетемид может уменьшать всасывание МПА в кишечнике.

Индукторы печеночного метаболизма, такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и рифабутин, могут существенно уменьшать эффект большинства гестагенов. Основной механизм взаимодействия — увеличение метаболизма гестагенов в печени. Фенитоин и рифампицин, кроме того, увеличивают концентрацию ГСПГ в сыворотке, что приводит к уменьшению свободной фракции гестагенов и, следовательно, еще больше снижает их эффект.

Литература

1. *Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б. Место Диане-35 и других оральных контрацептивов в лечении акне и себореи у женщин. Фарматека, 2001; 6: 22—25.*
2. *Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002.*
3. *Руководство по климактерию. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М.: Медицинское информационное агентство, 2001; 62—64, 107—125.*
4. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. М.—Волгоград, 1999; с. 542.*
5. *Серов В.Н., Кожин А.А., Прилепская В.Н. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии. Ростов н/Д: Эверест, 1998; 129—239.*
6. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1. СПб.: СОТИС, 1995; 138—151, 192—206.*
7. *Химиотерапия опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000; с. 391.*
8. *Barentsen R., Van de Weijer P.H.M. Progestogens: Pharmacological characteristics and clinically relevant differences. European Menopause J. 1996; 3 (4): 266—271.*
9. *Davenport-Hines R. On the pill. A social history of oral contraceptive. Nature. 1988; 338—396.*
10. *Gartner R., Haen E. Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen. In: Forth W. ed. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8.Aufl. Munchen: Urban & Fischer 2001: 671—737.*
11. *Hebel S.K. Drug Facts and Comparisons. Pocket Version. 8th Ed. Wolters Kluwer 2003.*
12. *Hirvonen E. Progestins. Maturitas. 1996; 23 (Suppl.): 13—18.*
13. *Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P., Lance L.L. Drug Information Handbook. 11th ed. Lexi-Comp 2003; p. 1761.*
14. *Loose-Mitchell D.S., Stancel G.M. Estrogens and progestins. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Eds. Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 10th Ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 1597—1635.*
15. *Moore C., Luderschmidt C., Moltz L., et al. Antiandrogenic properties of the dienogest-containing oral contraceptive Valette. Drugs of Today 1999; 35 (Suppl. C): 69—79.*
16. *Oettel M., Graser T., Hoffmann H., et al. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. Drugs of Today 1999; 35 (Suppl. C): 3—12.*
17. *Oettel M., Holz C. Hybrid progestins — the example of dienogest. In: Progestins and antiprogestins in clinical practice. Sitruc-Ware R., Mishell D., Eds. Marcel Dekker Inc.: New York, 1999.*

18. *Rosenfield A., Fathalla M.F., Indriso C., et al. Oral Hormonal Contraception. In: Manual of Human Reproduction. Reproductive Health. N. Jersey, USA, 1990; 3: 42—63.*
19. *Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., et al. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288: 321—333.*
20. *Stanczyk F.Z. Structure-function relationships, metabolism, phamacokinetics and potency of progestins. Drugs of Today 1996; 32 (Suppl. H): 1—14.*

Глава 3. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Указатель описаний ЛС

Данная группа ЛС имеет целый ряд названий: антиэстрогены, частичные агонисты эстрогеновых рецепторов, тканеспецифичные агонисты эстрогеновых рецепторов, однако наиболее точно с фармакологических позиций называть эти ЛС селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (СМЭР). По химической структуре современные ЛС можно разделить на производные трифенилэтилена (тамоксифен, торемифен, кломифен) и производные бензотиофена (ралоксифен). В настоящее время целый ряд новых ЛС из этой группы проходят клинические испытания, поэтому в ближайшем будущем возможно их внедрение в широкую практику.

Механизм действия и фармакологические эффекты

СМЭР конкурентно ингибируют связывание эндогенных или экзогенных эстрогенов с их рецепторами. Каждый СМЭР оказывает определенное тканеспецифичное действие, которое является результатом сложных конформационных изменений комплекса СМЭР — эстрогеновый рецептор с участием определенных кофакторов и корепрессоров, что в каждой конкретной ткани обусловливает агонистическое или антагонистическое действие СМЭР **(табл. 3.1)**.

Кломифен антагонистически действует на эстрогеновые рецепторы гипоталамо-гипофизарной области, в результате чего за счет механизма отрицательной обратной связи происходит увеличение секреции ФСГ и ЛГ, при этом частота пульсации гонадотропинов сохраняется прежней. Возможно, кломифен также увеличивает секрецию гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона. В результате нормализуется фолликулогенез в яичниках и происходит овуляция.

Ралоксифен оказывает выраженное антирезорптивное действие на костную ткань, за счет чего существенно снижает частоту переломов позвонков. Помимо этого ралоксифен, как **тамоксифен** и **торемифен**, снижает уровень липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, хотя уровень липопротеинов высокой плотности при этом не повышается.

Таблица 3.1. Взаимодействие селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов с эстрогеновыми рецепторами в различных тканях по данным экспериментальных исследований (по H.U. Bryant, 2002, с изменениями)

Химическая группа	ЛС	Влияние на эстрогеновые рецепторы в тканях				
		Эндометрий	Молочные железы	Костная ткань	Печень	ЦНС[1]
Группа трифенилэтилена	Кломифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	Агонист	Антагонист
	Тамоксифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	Агонист	Антагонист
	Торемифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	Агонист	Антагонист
Группа бензотиофена	Ралоксифен	Антагонист	Антагонист	Агонист	Агонист	Антагонист

[1] В отношении некоторых функций ЦНС (в частности, когнитивных) обнаружено агонистическое действие СМЭР на эстрогеновые рецепторы ЦНС.

Фармакокинетика

Препараты СМЭР хорошо всасываются при приеме внутрь, однако за счет эффекта первого прохождения через печень абсолютная биодоступность ралоксифена составляет лишь 2%. В течение первых 7—14 ч тамоксифен активно распределяется в организме, преимущественно в ткани молочной железы и эндометрии. Благодаря энтерогепатической рециркуляции и большему связыванию с белками плазмы тамоксифен, торемифен и кломифен значительно в большей степени сохраняются в организме по сравнению с ралоксифеном. Метаболизм СМЭР осуществляется в печени. СМЭР и их метаболиты выводятся преимущественно через кишечник.

Место в терапии

Тамоксифен является одним из наиболее часто назначаемых ЛС при лечении рака молочной железы (РМЖ). Препарат наиболее эффективен в отношении карцином, содержащих эстрогеновые рецепторы. Тамоксифен используют как в качестве адъювантной терапии после мастэктомии, так и в качестве паллиативной терапии у пациентов на поздних стадиях РМЖ. Однако при приеме тамоксифена более 5 лет его эффективность снижается из-за развития резистентности.

Показанием к назначению **торемифена** обычно служит РМЖ на поздних стадиях у женщин в постменопаузе, если опухоль содержит эстрогеновые рецепторы.

Кломифен широко применяется для индукции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием. По сравнению с другими индукторами овуляции кломифен обладает рядом преимуществ: низкая стоимость, прием внутрь, отсутствие необходимости строгого наблюдения за пациенткой во время применения ЛС. Однако побочные эффекты, связанные с антиэстрогенным действием на другие системы органов, затрудняют прием препарата. Использование кломифена целесообразно только при сохраненной эндогенной продукции гонадотропинов и эстрогенов. В связи с этим кломифен не следует использовать для лечения бесплодия у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Наиболее часто кломифен используют для лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников. Кломифен показан при небольшой длительности заболевания у молодых женщин с достаточным уровнем эстрогенов (эстради-

ол более 150 пмоль/л) и невысоким уровнем ЛГ (менее 15 МЕ/л). Проводят подряд не более 3 курсов лечения кломифеном, причем дозы обычно не превышают 100 мг/сут. В последнее время предпочтение отдается комбинированной терапии кломифеном и метформином.

Ралоксифен показан для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Однако из-за более слабого антирезорптивного действия по сравнению с эстрогенами или бифосфонатами ЛС рекомендуют использовать лишь при непереносимости бифосфонатов и в отсутствие показаний к заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов.

Побочные эффекты и предостережения

Все СМЭР провоцируют развитие различных вазомоторных реакций, характерных для гипоэстрогеновых состояний. Наиболее частой жалобой пациенток в этом случае являются «приливы».

При приеме СМЭР увеличивается риск развития тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

При длительном приеме **тамоксифена** и **торемифена**, в отличие от ралоксифена, повышается риск развития гиперплазии и рака эндометрия.

При использовании **тамоксифена** незначительно увеличивается риск развития саркомы матки, яичниковых кист, а также частота возникновения катаракты.

В результате индуцированной **кломифеном** овуляции приблизительно в 8% случаев наблюдается многоплодная беременность, хотя синдром гиперстимуляции яичников развивается редко. При использовании кломифена более 12 месяцев повышается риск развития рака яичников.

Для **ралоксифена** характерно также возникновение судорог икроножных мышц.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ЛС или его компоненту; беременность и лактация; выраженные нарушения функции печени. Кломифен противопоказан также при бесплодии, обусловленном гипопитуитаризмом или гиперпролактинемией.

Глава 4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Указатель описаний ЛС

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) изначально создавались как ЛС, обладающие большей активностью и длительностью действия по сравнению с эндогенным ГнРГ. Однако оказалось, что длительное непрерывное введение агонистов ГнРГ обеспечивает лишь кратковременное повышение уровня гонадотропинов, а затем синтез и секреция ФСГ и ЛГ снижаются. Этот парадоксальный эффект, получивший название десенсибилизации, оказался полезным в лечении многих гормонозависимых гинекологических заболеваний, а также в лечении бесплодия.

Механизм действия и фармакологические эффекты

ГнРГ представляет собой декапептид. При связывании со своими мембранными рецепторами происходит активация β-типа фосфолипазы С, под действием которой из мембранных фосфолипидов образуются инозитолтрифосфат и диацилглицерин. Инозитолтрифосфат стимулирует быстрое высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо и приводит к быстрому увеличению его уровня в цитоплазме. Диацилглицерин и ионы кальция активируют протеинкиназу С, что приводит к активации митогенактивированной протеинкиназы с последующей стимуляцией синтеза арахидоновой кислоты. В результате увеличиваются синтез и секреция ФСГ и ЛГ.

Эндогенный ГнРГ секретируется в пульсирующем (цирхоральном) ритме с частотой 60—90 имп./ч. Агонисты ГнРГ длительного действия конкурентно связываются с рецепторами ГнРГ и транзиторно увеличивают секрецию ЛГ и ФСГ, а затем вызывают десенсибилизацию и уменьшение числа рецепторов ГнРГ на гонадотропных клетках гипофиза, что приводит к снижению синтеза и секреции гонадотропинов. Однако при пульсирующем режиме введения препараты ГнРГ имитируют действие эндогенного ГнРГ и стимулируют синтез ЛГ и ФСГ.

Фармакокинетика

Благодаря своей полипептидной структуре агонисты ГнРГ разрушаются в ЖКТ, поэтому внутрь не приме-

няются. В настоящее время доступны ЛС для ежедневного п/к введения (трипторелин, леупролид), интраназальный спрей (бусерелина ацетат и нафарелина ацетат), а также так называемые депо-препараты, или препараты длительного действия, позволяющие вводить ЛС 1 раз в 4 недели: депо-имплантаты для п/к введения (гозерелин) и депо-суспензия для в/м введения (трипторелин и леупролид). Гонадорелина ацетат вводят в/в в пульсирующем режиме с помощью специального прибора.

ГнРГ быстро гидролизируется эндопептидазой и карбоксиамидной пептидазой. Период его полувыведения составляет 4—6 мин. Агонисты ГнРГ получают синтетическим путем из эндогенного ГнРГ за счет введения D-аминокислоты в 6-е положение, что защищает от протеолиза, и модификации С-конца, что в 100—200 раз повышает сродство этих веществ к рецепторам из-за стабилизации биоактивной конформации. При этом продолжительность действия агонистов ГнРГ оказывается большей по сравнению с таковой эндогенного ГнРГ. Период полувыведения агонистов ГнРГ при п/к и интраназальном введении составляет 3 ч.

Место в терапии

Для лечения гипоталамической аменореи используют препарат ГнРГ гонадорелина ацетат. Его вводят с помощью в/в насоса в импульсном режиме с частотой 90 имп./ч, что имитирует эндогенную секрецию ГнРГ. Лечение начинают с 2,5 мкг/пульс и постепенно повышают до 10 мкг/пульс до возникновения овуляции, которая обычно происходит через 2 недели лечения (иногда требуется более длительное лечение; в отсутствие овуляции через 3 недели необходимо повышение дозы ЛС).

Агонисты ГнРГ длительного действия используют для лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников с высоким уровнем ЛГ, а также в схемах (так называемых протоколах) контролируемой гиперстимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Используются различные протоколы лечения. В длинных протоколах (используемых наиболее часто) предварительно с 21-го дня предыдущего цикла проводится десенсибилизация агонистами ГнРГ для предотвращения преждевременной овуляции, а затем на фоне продолжающейся терапии ГнРГ проводится стимуляция гонадотропинами. Для индукции овуляции вводят 5000—10 000 ЕД человеческого хорионического гонадотропина и через 33—34 ч проводят пункцию фолликулов. В коротких протоколах лечения прибегают к транзиторному увеличению секреции ЛГ и ФСГ, при этом агонисты ГнРГ вводят ежедневно в фолликулярную фазу начиная со 2—3-го дня цикла, а гонадотропины добавляют на следующий день. При ультрадлинном протоколе лечения агонисты ГнРГ назначают за 2—6 месяцев до индукции овуляции гонадотропинами. В целом частота наступления беременности наиболее высока при использовании длинного протокола по сравнению с другими протоколами.

Агонисты ГнРГ применяют для лечения многих гинекологических заболеваний: эндометриоза, гиперплазии эндометрия, миомы матки, предменструального синдрома. При этом используют способность агонистов ГнРГ вызывать «медикаментозную кастрацию», или псевдоменопаузу, в случае введения в непрерывном режиме. Лечение проводят в течение 3—6 месяцев, при этом наступает аменорея. Через 4—10 недель после отмены ЛС менструации восстанавливаются. При хронической тазовой боли, дисменорее и диспареунии, связанной с эндометриозом, агонисты ГнРГ являются ЛС выбора. Однако положительное влияние агонистов ГнРГ на восстановление фертильности у больных с эндометриозом не доказано. После прекращения лечения возможны также рецидивы заболевания. Поэтому для лечения бесплодия при эндометриозе методом выбора остаются хирургические методы. Агонисты ГнРГ можно назначать в качестве предоперационной подготовки. Применение агонистов ГнРГ при миоме матки приводит к значительному снижению ее размеров, однако через 6—12 месяцев по-

сле отмены лечения прежние размеры восстанавливаются. В среднем после 6 месяцев лечения размеры миомы уменьшаются на 51—61%. Это позволяет использовать агонисты ГнРГ в качестве предоперационной подготовки, а также облегчает удаление миомы во время операции.

Применение агонистов ГнРГ оказалось эффективным при лечении центральной формы преждевременного полового развития. При этом наиболее часто используют так называемые депо-препараты, или ЛС длительного действия, либо ежедневные интраназальные впрыскивания бусерелина.

Побочные эффекты и предостережения

Наиболее частыми побочными реакциями при применении **гонадорелина ацетата** в импульсном режиме являются боль и возникновение поверхностных тромбозов на месте введения в/в насоса.

Основные побочные эффекты агонистов **ГнРГ длительного действия** идентичны постменопаузальным симптомам (головная боль, нарушение сна, эмоциональная мобильность, депрессия, снижение либидо, приливы, сухость или атрофия влагалища, снижение минеральной плотности костной ткани). Ввиду этих побочных эффектов длительность применения ограничена сроком 6 месяцев. Для купирования указанных нарушений дополнительно используют так называемую возвратную терапию с использованием ЛС для заместительной гормональной терапии, которые назначают через 3 месяца после начала лечения агонистами ГнРГ.

Противопоказания

Противопоказаниями к применению агонистов ГнРГ относят гиперчувствительность к действующему веществу или к составляющим компонентам ЛС, беременность и лактацию. При лечении гипоталамической формы аменореи гонадорелином в импульсном режиме противопоказаниями являются овариальные кисты и все другие формы аменореи.

Глава 5. Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Указатель описаний ЛС

К антагонистам ГнРГ относятся цетрореликс и ганиреликс. Они являются циклическими синтетическими декапептидами и структурно различаются по аминокислотному составу, а вследствие различных фармакокинетических свойств — и по продолжительности действия.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Цетрореликс и ганиреликс конкурентно связываются рецепторами ГнРГ на мембране клеток гипофиза и вызывают зависимое от дозы торможение секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Угнетение секреторной функции гипофиза начинается фактически сразу после введения ЛС без предварительного повышения синтеза и секреции гонадотропинов. В этом заключается отличие действия этих ЛС от действия агонистов ГнРГ.

У женщин ЛС вызывают задержку подъема уровня ЛГ и, следовательно, тормозят овуляцию.

Антогонисты ГнРГ при п/к введении могут вызывать высвобождение гистамина в месте инъекции, что обусловливает местные аллергические реакции.

Фармакокинетика

При п/к введении цетрореликса в однократных дозах (от 250 мкг до 3 мг), так же как и при ежедневном введении в течение 14 дней, отмечается линейная фармакокинетика. Максимальная концентрация составляет 4,17—5,92 нг/мл, биодоступность — около 85%. При п/к введении ганиреликса максимальная концентрация в плазме крови регистрируется в первые часы после однократного введения 250 мкг и составляет около 15 нг/мл, биодоступность составляет 91%.

Объем распределения цетрореликса составляет 1,1 л/кг, 85% ЛС связывается с белками крови. При повторных введениях ганиреликса в дозе 250 мкг/сут равновесная концентрация достигается в течение 2—3 дней и составляет около 600 мкг/мл. Ганиреликс не связывается с белками плазмы крови. Метаболизм ЛС осуществляется путем гидролиза пептидазами.

Общий плазменный и почечный клиренс цетрореликса составляет соответственно 1,2 и 0,1 мл/мин/кг.

Период полувыведения после п/к введения — 30 ч. Около 4% ЛС выделяется в неизмененном виде с мочой. Период полувыведения ганиреликса составляет примерно 13 ч, а общий клиренс — 2,4 л/ч. Препарат выводится в виде метаболитов с калом (около 75%) и в неизмененном виде с мочой (около 22%).

Место в терапии

Цетрореликс и ганиреликс используют для предотвращения преждевременной овуляции при контролируемой стимуляции яичников с последующим получением яйцеклеток в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Лечение проводят под ультразвуковым контролем размеров фолликулов и при регулярном определении уровня эстрогенов в плазме крови.

Цетрореликс вводят п/к по 0,25 мг в нижнюю часть брюшной стенки, в область вокруг пупка (во избежание появления местного раздражения при повторном ежедневном введении необходимо выбирать различные участки этой области) 1 р/сут через каждые 24 ч утром или вечером (если пропущено время очередного введения, инъекцию можно сделать в любое другое время суток). Лечение начинают на 5—6-й день стимуляции яичников гонадотропинами и продолжают в течение всего периода лечения гонадотропинами, включая день наступления овуляции.

Цетрореликс в дозе 3 мг следует вводить однократно на 7-й день стимуляции яичников гонадотропинами (приблизительно через 132—144 ч после начала проведения стимуляции). После однократного введения цетрореликса в дозе 3 мг действие препарата продолжается не менее 4 дней. Если на 5-й день после введения цетрореликса в дозе 3 мг рост фолликулов не позволяет провести индукцию овуляции, следует дополнительно вводить по 0,25 мг цетрореликса 1 р/сут, включая день введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ).

Ганиреликс в дозе 250 мкг начинают вводить на 6-й день стимуляции рекомбинантным ФСГ в рамках контролируемой стимуляции яичников, которая может быть начата на 2-й или 3-й день менструального (менструальноподобного) цикла. Индивидуальным критерием назначения ганиреликса является достижение наиболее крупными фолликулами диаметра 14 мм.

Ганиреликс следует вводить п/к. Ганиреликс и препараты ФСГ должны вводиться приблизительно в одно и то же время. ЛС нельзя смешивать в одном шприце, и для их введения необходимо выбирать разные участки тела.

Ежедневное применение ганиреликса должно продолжаться до момента образования достаточного числа преовуляторных фолликулов. Средняя продолжительность применения ганиреликса составляет 5 дней. Окончательное созревание фолликулов может быть инициировано путем введения ХГ.

Интервал между инъекциями ганиреликса, как и время между последней его инъекцией и инъекцией ХГ, не должен превышать 30 ч, иначе возможно преждевременное достижение максимальной секреции ЛГ. Таким образом, при введении ганиреликса по утрам его применение должно быть продолжено и в день индукции овуляции (введение ХГ). При введении ганиреликса по вечерам последняя его инъекция должна быть сделана вечером того дня, который предшествует индукции овуляции ХГ.

Побочные эффекты и предостережения

Местные реакции: возможны слабые и преходящие покраснение, зуд, припухлость.

Системные реакции: возможны тошнота, головная боль, головокружение, слабость, недомогание; в единичных случаях сильный зуд.

При стимуляции яичников гонадотропинами может наблюдаться синдром ги-

перстимуляции яичников, который характеризуется болями внизу живота, отечностью рук или ног, затруднением дыхания, увеличением массы тела, уменьшением количества выделяемой мочи, поносом, тошнотой, рвотой; синдром может иметь угрожающие жизни последствия. При применении антагонистов ГнРГ риск развития синдрома гиперстимуляции яичников ниже, чем при применении агонистов ГнРГ.

С особой осторожностью следует назначать эти ЛС пациенткам с симптомами аллергии. Не рекомендуется назначение пациенткам с тяжелыми аллергическими реакциями, т.к. клинический опыт применения антагонистов ГнРГ такими пациентками отсутствует.

Противопоказания

Противопоказаниями к использованию антагонистов ГнРГ являются почечная и печеночная недостаточность, постменопауза, беременность, лактация, повышенная чувствительность к цетрореликсу и ганиреликсу, маннитолу.

Глава 6. Гонадотропины

Указатель описаний ЛС

Гонадотропины — вещества, регулирующие функцию половых желез. В настоящее время группа представлена целым рядом ЛС. В 1960 г. Lunenfeld впервые сообщил об использовании для индукции овуляции препаратов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), которые были получены из мочи женщин, находящихся в постменопаузе. В течение последующих 35 лет терапия человеческим менопаузальным гонадотропином (ч-МГ), содержащим в эквивалентных по активности количествах ЛГ и ФСГ, стала стандартом стимуляции яичников экзогенными гонадотропинами. С начала 80-х гг. XX в. фармакоиндустрия направила свои усилия на создание новых высокоочищенных гонадотропинов. С развитием современных молекулярно-биологических технологий появилась возможность получения рекомбинантных гонадотропинов, синтезируемых методами генной инженерии. Рекомбинантные гонадотропины открыли новый этап в лечении экзогенными гонадотропинами.

Гонадотропины можно классифицировать по методам их получения следующим образом:

- **препараты ФСГ:**
  - — высокоочищенный мочевой ФСГ (урофоллитропин);
  - — рекомбинантный ФСГ (фоллитропин α, фоллитропин β);
- **препарат ЛГ:**
  - — рекомбинантный ЛГ;
- **препарат ч-МГ:**
  - — смесь мочевых 75 МЕ ЛГ + 75 МЕ ФСГ;
- **препараты ч-ХГ:**
  - — ч-ХГ (мочевой);
  - — рекомбинантный ч-ХГ.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Гонадотропины представляют собой гликопротеиды, состоящие из соединенных нековалентной связью α- и β-субъединиц. При связывании гонадотропинов со своими мембранными рецепторами за счет белка G_s происходит активация аденилатциклазной системы, которая запускает эффекты ФСГ и ЛГ на уровне клеток.

ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов яичника, образование рецепторов ЛГ на поверхности тека-клеток и клеток гранулезы. ЛГ способствует синтезу андрогенов в тека-клетках, которые затем под

действием ФСГ превращаются в эстрогены в клетках гранулезы. В больших дозах ЛГ стимулирует разрыв доминантного фолликула, т.е. овуляцию. После овуляции ЛГ способствует развитию и поддержанию функции желтого тела и стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы.

Ч-ХГ обладает способностью стимулировать рецепторы ЛГ на клетках гранулезы. Его действие подобно действию ЛГ, поэтому в больших дозах он может имитировать предовуляторный выброс ЛГ у женщин.

Фармакокинетика

Гонадотропины разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально.

При в/м введении ч-ХГ повышение концентрации ЛС в сыворотке крови наблюдается уже через 2 ч. Максимальная концентрация достигается после 6 ч и сохраняется в течение 36 ч. Снижение концентрации в сыворотке крови наблюдается после 48 ч и достигает базального уровня через 72 ч. Биодоступность фоллитропинов составляет от 66 до 82%, а ч-ХГ — 40%.

Период полувыведения ч-ХГ превышает таковой у ЛГ, и поэтому ему отдается предпочтение перед экзогенным ЛГ для индукции овуляции.

Место в терапии

Как мочевые, так и рекомбинантные гонадотропины успешно используются в клинической практике. Однако вопрос об абсолютном превосходстве тех или иных ЛС остается спорным. Тем не менее преимуществами рекомбинантных гонадотропинов перед мочевыми являются отсутствие мочевых белков, возможных примесей других ЛС, содержащихся в моче; отсутствие возбудителей инфекции; постоянная активность; низкая иммуногенность. Все перечисленное обеспечивает возможность п/к введения этих ЛС и меньшую частоту побочных эффектов. Недостатком рекомбинантных гонадотропинов является их высокая стоимость.

Гонадотропины используют для лечения бесплодия. У больных с синдромом поликистозных яичников, резистентных к лечению кломифеном, и перед подготовкой к инсеминации спермой при мужском бесплодии и бесплодии неясной этиологии с помощью низких доз ч-МГ/фоллитропинов стимулируют рост фолликула, а при диаметре фолликула более 18 мм для индукции овуляции вводят 5000—10 000 ЕД ч-ХГ.

Кроме того, гонадотропины успешно применяют в схемах (так называемых протоколах) контролируемой гиперстимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Используют различные схемы лечения, при этом назначают высокие дозы ч-МГ/фоллитропинов.

У женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом определяется низкая концентрация ФСГ и ЛГ. Поэтому для восстановления фертильности необходима заместительная терапия как ФСГ, так и ЛГ. Стимуляцию проводят с помощью ч-МГ, в случае неэффективности используют комбинированную терапию рекомбинантными ФСГ и ЛГ. Для индукции овуляции назначают 5000—10 000 ЕД ч-ХГ. Лечение желательно проводить на фоне циклической эстроген-гестагенной терапии.

Побочные эффекты и предостережения

Тяжелым осложнением использования гонадотропинов является синдром гиперстимуляции яичников. Кроме того, возможно возникновение овариальных кист или увеличение размеров уже существующих кист яичников с их последующим разрывом и образованием гемоперитонеума.

Из-за повышенной иммуногенности мочевые гонадотропины после введения могут вызывать выраженные местные реакции.

При индукции овуляции гонадотропинами примерно в 10—20% случаев наблюдается многоплодная беременность.

Противопоказания

Протоивопокзаниями к приему гонадотропинов являются индивидуальная гиперчувствительность к составляющим компонентам ЛС; опухоли яичников, матки, молочной железы, гипоталамуса, гипофиза; кисты яичников; активные флебиты; беременность; лактация.

Глава 7. Антигонадотропные средства

Указатель описаний ЛС

Даназол и гестринон относят к группе антигонадотропных средств, однако механизм их действия гораздо шире. Даназол успешно используют для лечения эндометриоза и других эстрогензависимых гинекологических заболеваний. Основными ограничивающими факторами применения даназола являются побочные эффекты, связанные с андрогенным действием. Гестринон — более новое средство. Он дает менее выраженные побочные эффекты и не уступает даназолу по эффективности.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Даназол является производным синтетического стероида 17α-этинилтестостерона, а гестринон — производным 19-нортестостерона. ЛС ингибируют максимальный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом при сохранении базальной секреции и вызывают хроническую ановуляцию, а также конкурентно ингибируют андрогенные и прогестероновые (оба ЛС) и эстрогенные (только даназол) рецепторы. Оба ЛС вытесняют тестостерон из его связи с глобулином, связывающим половые гормоны, и снижают синтез последнего, повышая уровень свободного тестостерона. Кроме того, вероятно, даназол и гестринон напрямую ингибируют стероидогенез в яичниках, вследствие чего оказывают андрогенное, антипрогестагенное и антиэстрогенное действие. В результате подавляется пролиферация и развивается атрофия эндометрия и эктопических эндометриоидных очагов. Даназол уменьшает также иммунные нарушения, наблюдаемые при эндометриозе.

Фармакокинетика

Даназол и гестринон хорошо всасываются из ЖКТ. Абсорбция возрастает при одновременном приеме пищи. Метаболизм ЛС осуществляется в печени. Основным метаболитом даназола является 2-гидроксиметилтестостерон. Период полувыведения даназола составляет 4,5 ч, а гестринона — 27 ч, поэтому последний, в отличие от даназола (который необходимо принимать ежедневно), может применяться 2 р/нед. Даназол выводится преимущественно с мочой, а гестринон — с мочой (40—45%) и калом (30—35%).

Место в терапии

Основное применение антигонадотропных средств — лечение эндометриоза. Обычно **даназол** назначают в дозе 600 мг/сут, при этом критерием правильности подбора дозы является аменорея. Сначала даназол применяют в дозе 200 мг/сут, а затем дозу увеличивают, пока не возникнет аменорея. **Гестринон** применяют в дозе по 2,5 мг 2 р/нед. Было показано, что эти ЛС достоверно снижают количество и объем эндометриоидных очагов. При приеме ЛС менее 6 месяцев у 84—92% женщин уменьшаются боли, связанные с эндометриозом, однако при более длительном приеме повышения эффективности не наблюдается. В то же время положительное влияние антигонадотропных (как и других) ЛС на восстановление фертильности у больных с эндометриозом не доказано, и хирургический метод лечения бесплодия при эндометриозе остается методом выбора. При этом применение антигонадотропных ЛС в течение 6 месяцев после операции замедляет рецидивирование заболевания.

Антиэстрогенный эффект ЛС данной группы позволяет успешно использовать их для лечения тяжелых меноррагий, гиперплазии эндометрия и миомы матки.

После отмены даназола овуляция обычно возобновляется в течение 5 недель, что сопровождается характерным резким повышением уровня ЛГ и небольшим повышением уровня ФСГ.

Побочные эффекты и предостережения

В первые недели лечения возможны кровянистые выделения из матки. Побочные эффекты ЛС обусловлены как андрогенным действием (угри, себорея, пигментация кожи, гирсутизм, изменения тембра голоса), так и антиэстрогенным эффектом (нарушение либидо, приливы, уменьшение размера молочных желез, вагиниты, раздражительность, депрессия). ЛС данной группы могут вызывать головную боль, желудочно-кишечные расстройства, судороги, увеличение массы тела, повышение уровня печеночных ферментов. Даназол, в отличие от гестринона, снижает уровень липопротеидов высокой плотности и повышает уровень липопротеидов низкой плотности. В результате повышается риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Имеются сообщения о развитии тромбэмболических нарушений при приеме даназола. Оба ЛС с осторожностью применяют при мигрени. В целом побочные эффекты гестринона по сравнению с даназолом менее выражены.

Противопоказания

Гиперчувствительность к составляющим компонентам, острая сердечная недостаточность, тяжелые нарушения функции почек и печени, андрогензависимые опухоли, порфирия, кровотечения из половых путей неясной этиологии, беременность, лактация.

3 1702

Глава 8. Агонисты дофаминовых рецепторов

Указатель описаний ЛС

Неселективные агонисты
Абергин
Бромокриптин

Селективные агонисты
Каберголин
Хинаголид

Первым ЛС из этой группы, специально разработанным в начале 70-х гг. XX в. для уменьшения секреции пролактина, стал бромокриптин. Несмотря на появление впоследствии многих других ЛС, он до сих пор применяется наиболее часто. Бромокриптин представляет собой полусинтетический алкалоид спорыньи. Производные алкалоидов спорыньи неизбирательного действия (к которым относятся бромокриптин, абергин, перголид, лизурид, метерголин) можно назвать **первым поколением** ЛС данной группы. В настоящее время среди них широко применяется лишь бромокриптин. Ко **второму поколению** относятся неэрголиновые ЛС, избирательно стимулирующие дофаминергические (D_2-) рецепторы (хинаголид из группы октабензохинолонов). Представителем **третьего поколения** является каберголин, который также является производным алкалоида спорыньи, однако обладает практически полной селективностью по отношению к D_2-рецепторам.

Таким образом, агонисты дофаминовых рецепторов классифицируют по селективности действия на подкласс D_2-рецепторов:

- **неселективные** (абергин, бромокриптин);
- **селективные** (каберголин, хинаголид).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Агонисты дофаминовых рецепторов взаимодействуют со специфическими D_2-рецепторами на поверхности клеток гипофиза, секретирующих пролактин. Это вызывает снижение уровня циклоаденозинмонофосфата и внутриклеточного кальция, в результате чего сначала замедляется секреция пролактина, а затем снижается транскрипция гена пролактина, что приводит к уменьшению синтеза пролактина. Антимиототическая активность агонистов дофаминовых рецепторов приводит к уменьшению размеров микро- и макропролактином.

Фармакокинетика

Агонисты дофаминовых рецепторов всасываются в ЖКТ. Абергин является смесью двух изомеров

2-бром-эргокриптина — α и β. β-изомер более липофильный, чем α-изомер (бромокриптин), и всасывается из кишечника более длительно, поэтому абергин отличается от бромокриптина большей продолжительностью действия. Хинаголид и каберголин характеризуются большим периодом полувыведения, и их можно назначать соответственно 1 р/сут и 2 р/нед. Метаболизм ЛС осуществляется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся с желчью в кишечник **(табл. 8.1)**.

Место в терапии

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов является методом выбора для лечения синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма, обусловленного пролактиномой гипофиза или идиопатической гиперсекрецией пролактина. При этом наблюдаются восстановление циклической активности гипоталамуса, нормализация продукции гонадотропных гормонов гипофиза, прекращается галакторея, восстанавливаются нормальный двухфазный менструальный цикл и фертильность.

При макропролактиноме назначают более высокие дозы, чем при микропролактиноме или идиопатической гиперпролактинемии. Лечение проводят длительное время, для исключения роста аденомы осуществляют оценку полей зрения (периметрию) и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Если уровень пролактина остается в норме на протяжении 2 лет, дозу под контролем уровня пролактина постепенно снижают. Вследствие лактотрофоцидного эффекта агонистов дофаминовых рецепторов после их отмены уровень пролактина у многих пациентов остается в норме.

В случае толерантности к бромокриптину показано назначение каберголина и хинаголида. При неэффективности или непереносимости всех агонистов дофаминовых рецепторов показано хирургическое лечение.

При планировании беременности предпочтение отдают бромокриптину как наиболее безопасному для плода. Перед зачатием проводят годичный курс лечения, во время которого женщина должна использовать барьерные методы контрацепции. При необходимости бромокриптин комбинируют с индукторами овуляции (кломифен, гонадотропины).

Побочные эффекты и предостережения

Самыми частыми побочными эффектами агонистов дофаминовых рецепторов (особенно бромокриптина) являются тошнота, запоры и боли в животе. Каберголин переносится лучше.

Агонисты дофаминовых рецепторов могут снижать АД, вызывать головные боли и провоцировать развитие депрессий и психозов у предрасположенных пациентов.

По риску применения во время беременности эти ЛС относятся к классу B, их не рекомендуют использовать беременным, однако зачатие на фоне их приема не является показанием к прерыванию беременности.

Таблица 8.1. Некоторые фармакокинетические параметры дофаминомиметиков

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, сут	Путь элиминации
Бромокриптин	7	90—96	6—8	0,5	Печеночный
Каберголин	—	40—42	63—69	14	Печеночный
Хинаголид	—	—	22	1	Печеночный

Противопоказания

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к алкалоидам спорыньи или другим компонентам ЛС; беременность и лактация; выраженные нарушения функции печени; послеродовый психоз в анамнезе.

Глава 9. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия

Указатель описаний ЛС

Наиболее эффективными ЛС, которые повышают тонус и/или усиливают ритмические сокращения матки (утеротоники и утеростимуляторы), являются 3 группы ЛС: производные спорыньи, окситоцина и простагландины.

В качестве утеротоников иногда применяют препараты сферофизы, пастушьей сумки, барбариса и чистеца. Имеются сведения об использовании β-блокаторов для стимуляции матки. Холинергические ЛС (ганглиоблокаторы, антихолинэстеразные и прямые холиномиметики) в настоящее время утратили свое значение.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Небольшие дозы **алкалоидов спорыньи** (АС) увеличивают амплитуду и частоту сокращений матки, при увеличении дозы амплитуда сокращений уменьшается на фоне возрастания тонуса миометрия, дальнейшее увеличение дозы АС приводит к резкому спазму. В терапевтических дозах АС вызывают тоническое сокращение матки, что приводит к гемостазу. При беременности чувствительность матки к АС увеличивается и сохраняется в послеродовом периоде.

АС повышают тонус гладких мышц других внутренних органов и сосудов. Сужение сосудов приводит к повышению АД. Особенно выражена реакция сосудов сердца, что вызывает боли ангиоспастического характера. АС могут повреждать эндотелий сосудов.

ЛС группы окситоцина повышают частоту и силу сокращений матки, которая особенно чувствительна к ним в конце беременности, во время родов (максимальна) и в течение нескольких дней после родов. Влияние на гладкие мышцы альвеол молочных желез увеличивает выделение молока. ЛС этой группы взаимодействуют со специфическими рецепторами клетки, в результате чего увеличивается концентрация Ca^{2+} и возрастает сила сокращений.

Динопрост является аналогом простагландина $F_{2\alpha}$, а динопростон — простагландина E_2. **Простагландины** оказывают стимулирующее действие на сократительную активность миометрия на любых сроках бе-

ременности и при любой степени раскрытия шейки матки, вызывая ритмичные сокращения беременной матки наряду с расширением ее шейки. Кроме того, они снижают число β-адренорецепторов и их чувствительность к β-адреномиметикам, расслабляющим миометрий. Динопрост повышает также моторику кишечника и тонус бронхиальных мышц.

Фармакокинетика

ЛС всех 3 групп хорошо всасываются из места введения. При в/в инъекциях эффект развивается через несколько минут. Длительность действия АС составляет всего несколько часов. Период полувыведения у ЛС группы окситоцина не превышает 10 мин, а у простагландинов — менее минуты (при в/в введении).

Метаболизм простагландинов происходит в легких, печени и почках, а ЛС окситоцина и АС — главным образом в печени. ЛС выводятся с мочой в виде метаболитов.

Место в терапии

АС назначают при атонии матки и связанных с ней кровотечениях, неполном аборте, в послеродовом периоде (после ручного отделения последа) при послеоперационных (кесарево сечение, миомэктомия) и постабортных кровотечениях. После родов АС ускоряют инволюцию матки, однако их введение в случаях нормальных родов не всегда целесообразно.

ЛС группы окситоцина применяются для родовозбуждения. Они эффективны при первичной или вторичной слабости родовой деятельности, при гипотонии и атонии матки после родов, в раннем послеродовом периоде при лактостазе.

Простагландины применяют для индукции родов при доношенной беременности, а также для стимуляции созревания шейки матки. При парентеральном введении используют для индукции изгнания плода в случае его внутриутробной гибели.

Либо окситоцины, либо простагландины используют для абортов и прерывания беременности в зависимости от ее сроков.

Побочные эффекты и предостережения

АС вызывают тошноту, рвоту, диарею, абдоминальные боли, головокружение, головную боль, повышение АД, спазм периферических сосудов, боли в области сердца, нарушения его ритма, аллергические реакции. Возможна повышенная чувствительность, при которой вероятны явления эрготизма, возникающие при длительном приеме АС и обусловленные сужением сосудов. Редко могут появиться галлюцинации.

АС токсичны, специфический антидот отсутствует. При передозировке необходимо вывести из организма АС и поддержать функции жизненно важных органов, прежде всего ликвидировав спазм сосудов с помощью наиболее сильных вазодилататоров. Целесообразность применения АС оценивают при язвенной болезни желудка, заболеваниях печени и почек, умеренной артериальной гипертонии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Не рекомендуется применение АС при кормлении грудью.

В случае применения **ЛС группы окситоцина** могут отмечаться гиперчувствительность, гипертонус матки, дискоординированная или чрезмерно сильная родовая деятельность, преждевременная отслойка плаценты. Возможно появление тошноты, рвоты, нарушения сердечного ритма.

ЛС группы окситоцина следует назначать с осторожностью женщинам, перенесшим сепсис, операции на матке, многорожавшим и первородящим старше 35 лет.

Применение **простагландинов** может вызвать тошноту, рвоту, диарею, абдоминальные боли, тахикардию, колебания АД. Возможно развитие аллергических реакций, бронхоспазма, головной боли, головокружения, эритемы в месте введения, при в/в инъекциях — флебитов. При передозировке простагландинов, которая

вызывает значительное увеличение силы и частоты сокращений матки, используют β-адреномиметики, а при их неэффективности — быстрое родоразрешение. Ограничениями к применению простагландинов служат туберкулез легких, сердечно-сосудистые заболевания, эпилепсия.

ЛС всех групп необходимо применять под наблюдением опытного врача в условиях стационара.

Противопоказания

АС не следует назначать при беременности и родах из-за опасности асфиксии плода при тоническом сокращении матки, т.е. в первый и второй периоды родов до появления головки плода. После рождения ребенка, когда плацента находится еще в полости матки, АС противопоказаны, т.к. спазм мускулатуры препятствует отделению последа. Нельзя применять АС при гиперчувствительности к препаратам спорыньи, при сердечно-сосудистых заболеваниях, тяжелых нарушениях функции почек и печени, легочной гипертензии, эклампсии, сепсисе.

ЛС группы окситоцина и простагландины не используют при индивидуальной гиперчувствительности. ЛС этих групп нельзя назначать при патологических состояниях, препятствующих родоразрешению через естественные родовые пути, при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях. Простагландины противопоказаны также при острых заболеваниях легких и печени.

Глава 10. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия

Указатель описаний ЛС

Токолитическое действие характерно для ЛС многих фармакологических групп (среди них антагонисты кальция, спазмолитики, ингибиторы синтеза простагландинов), однако в настоящее время термин «токолитики» используют лишь в отношении β_2-адреномиметиков (β_2-АМ), т.к. они достаточно эффективны и малотоксичны для матери и плода.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Используемые в качестве токолитиков фенотерол, тербуталин, гексопреналин и ритодрин избирательно стимулируют β_2-адренорецепторы (β_2-АР). Эти рецепторы располагаются в основном на постсинаптических мембранах гладких мышц бронхов, сосудов и матки. При стимуляции β_2-АР активируется аденилатциклазная система, увеличивается содержание циклического аденозинмонофосфата, стимулируя работу кальциевого насоса. Внутриклеточная концентрация кальция в миофибриллах понижается, что приводит к расслаблению гладких мышечных клеток. Это вызывает расширение бронхов, кровеносных сосудов, уменьшение сократительной активности и тонуса миометрия.

Уменьшение частоты и интенсивности сокращений матки улучшает маточно-плацентарный кровоток, в результате чего возрастает концентрация кислорода в крови плода. Бронхолитическое действие ЛС приводит к купированию бронхоспазмов различной этиологии, увеличению частоты и объема дыхания, улучшению функции мерцательного эпителия бронхов.

Некоторые β_2-АР расположены пресинаптически на нервных окончаниях. При их стимуляции увеличивается содержание медиатора в синаптической щели, и, следовательно, усиливается его действие на рецепторы постсинаптической мембраны. В сердце такими рецепторами являются β_1-АР, т.е. β_2-АМ увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и их силу, чему способствует реакция сердца на расслабляющее действие ЛС на сосуды.

β_2-АМ угнетают дегрануляцию тучных клеток и тем самым уменьшают высвобождение из них гистамина,

лейкотриенов C_4, D_4, E_4 и факторов хемотаксиса нейтрофилов.

ЛС данной группы могут вызывать повышение уровня глюкозы в плазме крови и снижать уровень калия.

Фармакокинетика

В качестве токолитических средств препараты данной группы применяются внутрь и в/в.

ЛС обычно хорошо всасываются из ЖКТ. При п/к введении максимальная концентрация в крови наблюдается в среднем через 30 мин. После в/в введения тербуталина кривая концентрация—время характеризуется фазой быстрого распределения, промежуточной фазой выведения и поздней фазой выведения. Конечный период полувыведения после многократного применения составляет 16—20 ч. При приеме с пищей биодоступность уменьшается на 14—15%. Период полувыведения сальбутамола составляет 2—7 ч, а фенотерола — 22 мин.

Бронхорасширяющее действие при ингаляционном введении наступает через 5—10 мин, длительность действия от нескольких часов до полусуток. ЛС этой группы с разной интенсивностью проходят через биологические барьеры, однако необходимо всегда учитывать возможность проникновения через плацентарный барьер и вероятность влияния ЛС на плод.

ЛС группы подвергаются интенсивному метаболизму в печени, у них отмечается эффект первого прохождения. Метаболиты в виде неактивных сульфатных конъюгатов выводятся с мочой, желчью, грудным молоком.

Место в терапии

β_2-АМ назначают главным образом при преждевременной родовой деятельности (при этом ЛС данной группы могут задержать роды по крайней мере на 48 ч), для профилактики преждевременных родов, при угрозе самопроизвольного выкидыша (после 16 недель), при дискоординированной родовой деятельности, плацентарной недостаточности, гипертонусе матки. Некоторые ЛС применяют при первичной дисменорее.

По другим показаниям β_2-АМ используют для профилактики и купирования бронхоспазма различной этиологии. Отдельные ЛС эффективны при острой сердечной недостаточности, фиброзном цистите.

Побочные эффекты и предостережения

При применении β_2-АМ отмечают тошноту, снижение АД, тахикардию. Возможно появление тремора, головной боли, головокружения, беспокойства, слабости, нарушение сна.

При передозировке выраженность перечисленных эффектов нарастает, появляются судороги, потливость, аритмии, артериальная гипотония, рвота, гипергликемия, сменяющаяся гипогликемией, нарушение сознания и т.д. Для лечения используют промывание желудка, активированный уголь и симптоматическую терапию.

Так как β_2-АМ могут отрицательно влиять на сердечно-сосудистую систему матери и/или плода, рекомендуется проводить контроль за АД и ЧСС пациентки и ЧСС плода. Для устранения побочных эффектов β_2-АМ можно комбинировать с финоптином (антагонисты кальция), который не только снимает побочные действия, но и сам подавляет сократительную активность матки.

Противопоказания

β_2-АМ противопоказаны при гиперчувствительности, в т.ч. к сульфитам, при сердечно-сосудистых заболеваниях матери, нарушениях сердечного ритма и аномалиях развития плода, в I триместре беременности, при преждевременной отслойке плаценты (нормально или низко расположенной), кровянистых выделениях или

кровотечениях при предлежании плаценты, преэклампсии, эклампсии, а также при тяжелых заболеваниях печени и почек, гипокалиемии, закрытоугольной глаукоме, сахарном диабете, гипертиреозе, феохромоцитоме.

ЛС данной группы не рекомендуют назначать во время лактации.

Глава 11. Бисфосфонаты

Указатель описаний ЛС

Свое название эта группа ЛС получила благодаря наличию в химической структуре атома углерода, связанного с двумя атомами фосфора (негидролизируемая связь Р—С—Р). По своей структуре бисфосфонаты схожи с эндогенным пирофосфатом; они способны активно связываться с кристаллами гидроксиапатита костной ткани.

Первым ЛС, внедренным в клиническую практику, стал этидронат. Вместе с клодронатом и тилудронатом они составили I поколение бисфосфонатов. Первоначально бисфосфонаты использовали лишь для лечения болезни Педжета (деформирующий остеит), а также гиперкальциемии опухолевой этиологии. Однако затем антирезорбтивное действие бисфосфонатов нашло применение при лечении остеопороза. В настоящее время все большее распространение получает новое поколение бисфосфонатов, содержащих атом азота, — так называемые аминобисфосфонаты (алендронат, ризедронат и др.).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия бисфосфонатов основан на том, что они тормозят резорбтивную активность остеокластов. Метаболизм ЛС I поколения (этидронат, клодронат и тилудронат) происходит с образованием соединений, которые являются аналогами АТФ. Эти соединения накапливаются в остеокластах и нарушают их функцию. Аминобисфосфонаты действуют иначе: они не подвергаются метаболизму, тем не менее путем ингибирования фарнезилпирофосфатазы и других этапов метаболизма мевалоната нарушают дифференцировку предшественников остеокластов, а также стимулируют их апоптоз. Таким образом, присутствие атома азота в боковой цепи молекулы бисфосфоната существенно повышает антирезорбтивные способности ЛС.

Под действием бисфосфонатов увеличивается число остеобластов в губчатом веществе и кортикальном слое кости, восстанавливается объем остеоидной ткани и увеличивается объем губчатого вещества кости. В результате снижается уровень маркеров костной резорбции, повышается минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и снижается риск возникновения переломов.

Фармакокинетика

Бисфосфонаты плохо всасываются в ЖКТ; пища еще в большей степени уменьшает абсорбцию, поэтому при использовании ЛС в виде таблеток их следует принимать натощак не менее чем за 30 мин до еды, запивая при этом обычной питьевой водой (1 стакан). В связи с плохой всасываемостью в ЖКТ нередко применяют растворы бисфосфонатов для в/в введения. Выведение бисфосфонатов осуществляется в 2 фазы: первая — быстрая (обычно несколько часов) и вторая — медленная (несколько дней, а у некоторых ЛС несколько лет). Вторая фаза выведения связана с медленным высвобождением ЛС из костей. Бисфосфонаты не подвергаются метаболизму, поэтому выводятся с мочой практически в неизмененном виде **(табл. 11.1)**.

Место в терапии

Показанием к лечению бисфосфонатами считают остеопороз с высокой костной резорбцией. Наиболее часто бисфосфонаты (алендронат и ризедронат) используют для лечения остеопороза в постменопаузе. Результаты крупных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что алендронат у женщин в постменопаузе существенно увеличивает МПКТ по сравнению с плацебо, а также снижает риск возникновения новых переломов позвонков (почти на 50%) и переломов другой локализации. Оптимальное подавление костной резорбции и увеличение МПКТ при минимальных побочных эффектах достигается на фоне приема алендроната в дозе 10 мг/сут или 70 мг 1 р/нед. Помимо алендроната, к ЛС выбора для лечения остеопороза в постменопаузе относится ризедронат, эффективность которого также подтверждена в многочисленных крупных плацебо-контролируемых исследованиях. Другие бисфосфонаты (этидронат, тилудронат, памидронат, ибандронат и золедронат) редко применяются для лечения остеопороза в постменопаузе (обычно при непереносимости алендроната и ризедроната).

Поскольку антирезорбтивное действие эстрогенов обусловлено принципиально другими механизмами, то сочетанное применение бисфосфонатов и эстрогенов еще более эффективно для лечения остеопороза в постменопаузе.

Исследования, проведенные на основе принципов доказательной медицины, убедительно продемонстрировали пользу бисфосфонатов для профилактики остеопороза в постменопаузе. Как правило, с этой целью используют алендронат или ризедронат в дозе 5 мг/сут.

Кроме того, бисфосфонаты с успехом применяются при ювенильном, глюкокортикоидном и иммобилизационном остеопорозе, а также при остеопорозе у мужчин.

Бисфосфонаты являются ЛС выбора для лечения болезни Педжета (деформиру-

Таблица 11.1. Некоторые фармакокинетические параметры бисфосфонатов

ЛС	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Алендронат	78	Около 10 лет[1]	Почечный
Золедронат	22	0,23–1,75 (167[1])	Почечный
Ибандронат	Нет данных	10–16	Почечный
Клодронат	Нет данных	13 (несколько лет[1])	Почечный
Памидронат	Нет данных	21–35	Почечный
Ризедронат	24	1,5 (480[1])	Почечный
Тилудронат	90	150[1]	Почечный
Этидронат	Нет данных	1–6	Почечный

[1] Период полувыведения из костей.

ющий остеит), а также гиперкальциемии опухолевой этиологии. Как правило, при болезни Педжета применяют этидронат, тилудронат, алендронат, памидронат и ризедронат. При гиперкальциемии опухолевой этиологии обычно рекомендуются этидронат, клодронат, ибандронат, памидронат и золедронат. Бисфосфонаты могут использоваться и при гиперкальциемии иной этиологии (например, при гиперпаратиреозе).

Побочные эффекты и предостережения

ЛС в большинстве случаев хорошо переносятся, побочные эффекты редко заставляют отказаться от терапии. При приеме внутрь иногда возникают боли в эпигастральной области, у некоторых больных — запор, диарея, метеоризм, дисфагия.

При в/в введении памидроната, алендроната и ибандроната возможно повышение температуры тела, иногда — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах).

У некоторых пациентов отмечаются бессимптомные гипофосфатемия и гипокальциемия. В связи с этим рекомендуется принимать совместно с бисфосфонатами препараты кальция и витамина D. Могут возникать различные кожные реакции (сыпь, эритема), а также головная боль, миалгии.

Очень редко развиваются побочные реакции органа зрения (боль, нарушение зрения, конъюнктивиты, увеиты, склериты).

Противопоказания

К противопоказаниям к назначению бисфосфонатов относятся беременность и лактация, выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), повышенная чувствительность к бисфосфонатам.

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

АКУШЕРСТВО

Глава 12. Родоразрешение естественным путем

Роды — физиологический процесс изгнания плода и последа из матки через естественные родовые пути.

Роды могут быть:

- своевременными (partus maturus normalis) — при сроке беременности 37—42 недели;
- преждевременными (partus praematurus) — при сроке беременности 22—37 недель;
- запоздалыми (partus seretinus) — при сроке беременности свыше 42 недель.

Нормальные роды (по ВОЗ) — роды, которые начинаются спонтанно у женщин группы низкого риска в начале родов и остаются таковыми в течение всех родов; ребенок рождается спонтанно в головном предлежании при сроке беременности от 37 до 42 полных недель, и после родов мать и ребенок находятся в хорошем состоянии.

Продолжительность физиологических родов у первородящих составляет 8—10 ч, у повторнородящих — 6—8 ч.

Роды при затылочном предлежании (передний вид)

Указатель описаний ЛС

Анальгетики
Метамизол натрий
Тримеперидин

Спазмоанальгетики
Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид

Спазмолитические ЛС
Гиосцина бутилбромид
Дротаверин
Метоциния йодид

Утеротонические ЛС
Метилэргометрин
Окситоцин

Роды в переднем виде затылочного предлежания — это вариант родов, когда головка плода проходит через родовой канал в согнутом состоянии (наименьшим размером), затылком, обращенным кпереди, и эти роды считают физиологическими (нормальными).

Классификация

Роды при головном предлежании бывают:
- в переднем и заднем виде затылочного предлежания;
- в переднеголовном предлежании;
- в лобном предлежании;
- в лицевом предлежании.

Этиология и патогенез

Наиболее часто роды происходят в затылочном предлежании, однако однозначного объяснения этому явлению нет. Полагают, что это генетически запрограммировано. Плод в матке занимает головное предлежание, при этом головка находится в согнутом состоянии (затылочное предлежание), спинкой он обычно обращен кпереди и влево. Под действием сокращений матки и препятствий со стороны малого таза головка плода в силу пространственного соответствия продолжает сгибаться, уменьшая таким образом размер, что способствует ее прохождению через малый таз. Затем головка делает поворот затылком кпереди, что помогает ее продвижению, затем разгибается и рождается. Иногда головка поворачивается затылком кзади, и при этом роды становятся более трудными. Механизм родов при переднем и заднем виде различен.

Механизм родов при переднем виде затылочного предлежания:
- сгибание головки;
- внутренний поворот головки затылком кпереди;
- разгибание головки;
- внутренний поворот туловища и наружный поворот головки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

На основании данных наружного акушерского обследования (приемов Леопольда) можно определить расположение спинки плода и предположительно — степень сгибания головки. При переднем виде затылочного предлежания во время влагалищного исследования можно определить, что малый родничок на головке расположен ниже других точек и обращен кпереди.

Диагноз затылочного предлежания плода может быть установлен во время родов при прижатой головке плода и открытии маточного зева на 4 см и более на основании влагалищного исследования. Можно использовать УЗИ. Окончательный диагноз можно установить, когда головка плода находится в полости таза.

При переднем виде затылочного предлежания ведущей точкой является малый родничок (головка согнута) и затылок обращен кпереди.

Клинические рекомендации

В клиническом течении родов выделяют 3 периода.

Первый период — раскрытие шейки матки. В первом периоде родов выделяют латентную фазу — время от начала регулярных схваток до открытия шейки матки на 3—4 см и активную фазу — от 4 см до полного открытия шейки матки. Продолжительность первого периода у первородящих — 7—9 ч, у повторнородящих — 5—6 ч.

Второй период — изгнание плода. Он длится у первородящих в течение 1 ч, у повторнородящих — от 5—10 мин до 1 ч.

Третий период — последовый. Продолжается от 10 до 30 мин.

Первый период родов

При ведении родов следует придерживаться активно-выжидательной тактики.

Контроль общего состояния роженицы: необходимо следить за пульсом, АД, мочеиспусканием, оценивать степень болевых ощущений. Влагалищное исследование проводят при первом обследовании роженицы, после излития околоплодных вод, при возникновении осложнений у матери и плода. Возможно применение спазмолитической терапии, немедикаментозного и медикаментозного обезболивания.

Контроль сократительной деятельности матки: характер родовой деятельности определяется частотой и интенсивностью схваток, тонусом и болезненностью матки. Для наблюдения за характером сократительной деятельности матки проводят кардиотокографию (постоянно или с перерывами).

Контроль раскрытия шейки матки: для оценки течения родового процесса проводят партографию — графическое изображение течения родов, которое основывается на скорости раскрытия шейки матки; в латентной фазе скорость раскрытия шейки составляет 0,35 см/ч, в активной фазе у первородящих — 1,5—2 см/ч, у повторнородящих — 2—2,5 см/ч.

Контроль характера вставления головки и ее продвижения: с этой целью применяют приемы наружного исследования и влагалищное исследование.

Контроль состояния плода: применяют аускультацию сердцебиения плода с помощью акушерского стетоскопа. При ненарушенном плодном пузыре аускультацию проводят через каждые 15—20 мин, а после излития околоплодных вод — через 10—15 мин. При аускультации обращают внимание на частоту, ритм и звучность сердечных тонов. В норме при выслушивании ЧСС составляет 140 ± 10 в минуту.

Широкое распространение получил метод кардиотокографии. В норме базальный ритм сердцебиений составляет 120—160 в минуту, амплитуда осцилляций — 6—10 в минуту, частота — до 6 в минуту, амплитуда акцелераций — 15—20 в минуту.

Обезболивающая терапия

С целью обезболивания в первом периоде родов широко используют анальгетики,

спазмолитические и спазмоанальгетические средства, а также эпидуральную анестезию (бупивокаин, лидокаин и др.).

Обезболивающую и спазмолитическую терапию можно начинать при открытии шейки матки на 3—4 см:

Тримеперидин, 2% р-р, в/м 1 мл, однократно

±

Метамизол натрий, 50% р-р, в/в 2 мл каждые 4—5 ч, длительность терапии зависит от клинической ситуации

или

Метамизол натрий/питофенон/фенпиверииния бромид в/м или в/в 5 мл каждые 4 ч, длительность терапии зависит от клинической ситуации.

Спазмолитическая терапия

Гиосцина бутилбромид ректально 1 свеча каждые 4 ч, при активной родовой деятельности ***или***
Дротаверин, 2% р-р, в/в 2 мл каждые 3—4 ч, при активной родовой деятельности ***или***
Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид в/м или в/в 5 мл каждые 4 ч, при активной родовой деятельности ***или***
Метоциния йодид, 0,1% р-р, в/в 1 мл каждые 3—4 ч, при активной родовой деятельности.

Второй период родов

Контроль общего состояния роженицы: ведут наблюдение за пульсом, АД, мочеиспусканием, степенью болевых ощущений.

Контроль сократительной способности матки: оценивают тонус матки, интенсивность схваток (потуг), интервал между схватками, поступательное движение головки плода, характер вставления головки.

Контроль состояния плода: при оценке с помощью кардиотокографии базальный ритм сердцебиений составляет 110—170 в минуту. В ответ на потуги регистрируются ранние децелерации U-образной формы до 80 уд/мин, а также V-образные децелерации до 75—85 уд/мин вне сокращений матки или кратковременные акцелерации до 180 уд/мин.

В отсутствие возможности постоянного наблюдения за сердечной деятельностью плода с использованием кардиомонитора следует выслушивать сердечные тоны и определять ЧСС плода с помощью акушерского стетоскопа после каждой потуги.

Акушерское пособие при головном предлежании: при рождении плода оказывают ручное пособие, направленное на бережное выведение головки и туловища плода и защиту промежности от разрывов.

Состояние ребенка при рождении и через 5 мин оценивают по шкале Апгар. Оценка 8—10 баллов — состояние хорошее, 6—7 баллов — легкая асфиксия, 4—5 баллов — средней тяжести, ниже 4 баллов — тяжелая.

При хорошем состоянии ребенка его прикладывают к груди матери.

В конце второго периода родов **с целью профилактики кровотечения** применяют утеротонические средства:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

\+

Окситоцин 5 ЕД в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью 12 капель/мин, однократно.

Последовый период

Принята выжидательная тактика ведения последового периода. При физиологической кровопотере (0,5% от массы тела) и в отсутствие признаков отделения плаценты при удовлетворительном состоянии роженицы последовый период ведут выжидательно в течение 30 мин. В процессе наблюдения необходимо проводить контроль общего состояния роженицы, параметров гемодинамики, состояния мочевого пузыря, характера и количества кровяных выделений из матки, признаков отделения плаценты. После рождения последа необходимо убедиться в его целости.

Проводят осмотр мягких тканей родовых путей при помощи влагалищных зеркал.

За родильницей и новорожденным наблюдают в родильном блоке в течение 2 ч, затем женщину переводят в послеродовое отделение, а ребенка — в отделение новорожденных.

Оценка эффективности лечения

Использование спазмолитических и спазмоанальгетических средств считается эффективным, если хорошо идет сглаживание и раскрытие шейки матки. Обезболивание считается эффективным, если удается снизить болевые ощущения во время схватки. Введение утеротонических средств считается эффективным, если удается избежать патологической кровопотери в родах.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **тримеперидина** может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.

Ошибки и необоснованные назначения

Чрезмерное применение обезболивающих средств может привести к угнетению дыхания у новорожденного.

Недостаточное и несвоевременное применение спазмолитиков может привести к разрывам шейки матки.

Прогноз

Благоприятный.

Роды при тазовом предлежании плода

Указатель описаний ЛС

Тазовое предлежание плода — внутриутробное положение плода, при котором его тазовый конец предлежит ко входу в таз матери. Формируется к 30—34-й неделе беременности. В настоящее время роды в тазовом предлежании относят к патологическим, а беременных — к группе повышенного риска.

Эпидемиология

При доношенной беременности частота родов в тазовом предлежании наблюдается в 3—5% случаев.

Классификация

Тазовое предлежание плода делится на чисто ягодичное (65%), смешанное ягодичное (22%) и ножное (13%).

Этиология и патогенез

Формирование тазового предлежания плода носит многофакторный характер. Выделяют следующие **предрасполагающие факторы**:

- **материнские** (аномалии развития матки, опухоли матки, рубец на матке, узкий таз, снижение или повышение тонуса матки, многочисленные беременности, предыдущие роды в тазовом предлежании и др.);
- **плодовые** (врожденные аномалии развития плода, недоношенность, нейромускуляторные расстройства, многоплодие, неправильное членорасположение плода и т.д.);
- **плацентарные** (предлежание плаценты, локализация ее в области дна или трубных углов, много- или маловодие, короткая пуповина).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для выявления тазового предлежания плода используют приемы Леопольда, влагалищное исследование, УЗИ, МРТ, амниоскопию, ЭКГ плода (желудочковый комплекс QRS обращен книзу).

Окончательный диагноз тазового предлежания с определением его разновидности можно установить

только в родах при достаточном раскрытии маточного зева (не менее 4—5 см), в отсутствие плодного пузыря и при прижатом тазовом конце. Позиция и вид определяются по расположению межъягодичной складки и крестца плода.

Дифференциальный диагноз

Тазовое предлежание плода следует проводить с другими видами предлежания.

Клинические рекомендации

До 28-й недели беременности руководствуются тактикой выжидательного наблюдения.

С 29—30-й недели тактика направлена на исправление тазового предлежания на головное. С этой целью назначают физические упражнения, эффективность которых составляет 76,3—84,5%. Противопоказаниями к занятиям гимнастическими упражнениями являются уродства плода, рубец на матке, угроза прерывания беременности, возраст первородящей старше 30 лет, бесплодие и невынашивание беременности в анамнезе, гестоз, предлежание плаценты, аномалии развития матки, мало- или многоводие, многоплодие, узкий таз, тяжелые экстрагенитальные заболевания и др.

При высоком тонусе матки и сроке беременности 29—37 недель после исключения угрозы прерывания беременности показано проведение гимнастических упражнений по методике И.Ф. Дикань. При низком или нормальном тонусе матки осуществляют амбулаторное наблюдение до 33—34-й недели беременности. При сохранившемся до этого срока тазовом предлежании проводят гимнастику по методике В.В. Фомичевой амбулаторно до 37—38-й недели беременности. При неравномерном тонусе матки применяют упражнения в коленно-локтевом положении по методике Е.В. Брюхиной с 34-й до 37—38-й недели беременности.

Наружный профилактический поворот плода на головку при тазовом предлежании плода выполняется при сроке беременности 35—37 недель. Эффективность его варьирует от 35 до 87%.

Наружный профилактический поворот должен выполнять врач высокой квалификации в стационарных условиях, где в случае необходимости может быть произведено кесарево сечение и оказана необходимая помощь новорожденному. Мониторный контроль сердечной деятельности плода осуществляют до поворота и в течение часа после его выполнения. Кроме того, при проведении поворота оправдано назначение β-миметиков (гексопреналин, фенотерол) и осуществление его под контролем УЗИ.

Противопоказания к наружному профилактическому повороту плода на головку те же, что и к корригирующей гимнастике; они также включают низкое расположение предлежащей части плода, локализацию плаценты на передней стенке матки, ожирение, расположение спинки плода кпереди или кзади. Возможные осложнения — отслойка плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод, разрыв матки, эмболия околоплодными водами, плодово-материнские кровотечения, изоиммунизация, преждевременные роды, дистресс и гибель плода.

Если имеются противопоказания к исправлению тазового предлежания на головное или поворот не удался, то в III триместре беременности целесообразно назначать комплекс медикаментозных ЛС, способствующих профилактике аномалий родовой деятельности, а также рациональное питание, что позволяет уменьшить частоту рождения крупных детей.

Определение тактики ведения родов

Женщин с тазовым предлежанием плода необходимо госпитализировать в стационар при сроке беременности 38—39 недель для обследования и выбора рациональной тактики ведения родов. Стационар, в который госпитализируют беременных с тазовым предлежанием, должен быть обеспечен хорошо подготовленными кадрами, оснащен современным оборудованием (рентгенологическим, ультразвуко-

вым, кардиотокографами и др.), иметь постоянную анестезиологическую и неонатологическую, в т.ч. реанимационную, службы.

Тактика родоразрешения при тазовом предлежании плода зависит от числа предшествующих родов, возраста женщины, акушерского анамнеза, срока беременности, готовности женского организма к родам, размеров таза, состояния плодного пузыря, состояния и размеров плода, положения его головки, разновидности тазового предлежания и других моментов.

Рекомендуемый комплекс обследования:

- общеклинические методы;
- определение степени «зрелости» шейки матки;
- УЗИ (определение предполагаемой массы плода, положения его головки, наличия патологии пуповины, локализации плаценты, количества околоплодных вод и т.д.);
- нестрессовый тест (НСТ);
- рентгенопельвиметрия или магнитно-резонансная пельвиметрия.

При необходимости в досрочном родоразрешении при сроке беременности более 28 и менее 37 недель, массе плода более 1000 и менее 2000 г и тазовом предлежании плода методом выбора является **кесарево сечение**.

Показаниями к кесареву сечению в плановом порядке при доношенной беременности являются: возраст первородящей старше 30 лет; выраженное нарушение жирового обмена; тяжелая форма нефропатии; экстрагенитальные заболевания, требующие выключения потуг; сужение размеров таза; предполагаемая масса плода более 3600 г у первородящих и более 4000 г у повторнородящих; гипотрофия плода II и III степени; признаки гипоксии плода по данным КТГ; нарушение кровотока, выявляемое при допплерометрии; резус-конфликт; разгибание головки плода III степени по данным УЗИ; неподготовленность родовых путей в сроки гестации 40—41 неделя; перенашивание беременности; ножное предлежание плода; тазовое предлежание одного плода при многоплодной беременности; беременность после ЭКО и переноса эмбриона; низкая плацентация и предлежание плаценты; рубец на матке после кесарева сечения, миомэктомии или зашивания перфорационного отверстия; осложненное течение предшествующих родов (рождение ребенка в тяжелой асфиксии, поражение ЦНС, его гибель от родовой травмы); пороки развития внутренних половых органов; настойчивое желание женщины.

При хорошем состоянии беременной и плода, доношенной беременности, нормальных размерах таза, средних размерах плода, при согнутой или незначительно разогнутой головке, наличии «зрелой» шейки матки, при чисто ягодичном или смешанном ягодичном предлежании роды следует вести через естественные родовые пути.

Роды через естественные родовые пути

Предпочтительно, чтобы при тазовом предлежании плода родовая деятельность начиналась самостоятельно.

Течение первого периода родов. При тазовом предлежании повышен риск развития таких осложнений, как несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, гипоксия плода, выпадение петель пуповины, преждевременная отслойка плаценты.

С целью профилактики раннего вскрытия плодного пузыря роженица в первом периоде родов должна соблюдать постельный режим (лежать на том боку, в сторону которого обращена спинка плода).

Роды ведут под мониторным контролем сердцебиения плода и сократительной деятельности матки. Врач, ведущий роды, должен уметь оказывать ручное пособие при рождении плода и владеть техникой операции экстракции плода за тазовый конец.

Особенности сердечной деятельности плода при родах в тазовом предлежании: вследствие раздражения n. splanchnicus ножками плода, сдавливающими живот, нередко наблюдается учащение ЧСС

плода. В первом периоде родов нормальная базальная ЧСС составляет 125—170 в минуту, во втором — 160—180 в минуту. Нормой также является сочетание акцелераций с децелерациями до 120—110 в первом периоде и ранние децелерации до 80 во втором периоде родов.

Для оценки состояния плода можно использовать определение КОС крови из предлежащей ягодицы.

За динамикой родового процесса ведут наблюдение с помощью партограммы. При нормальном течении родов скорость раскрытия шейки матки в активную фазу родов должна быть не менее 1,2 см/ч у первородящих и не менее 1,5 см/ч — у повторнородящих.

При установившейся родовой деятельности и открытии шейки матки на 3—4 см показано введение обезболивающих и спазмолитических средств. Необходимо проводить профилактику гипоксии плода.

При выявлении аномалий родовой деятельности и отягощающих факторах необходимо своевременно ставить вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

При выпадении петли пуповины и неуспешности ее заправления и при доношенном живом плоде производят кесарево сечение. Если петля пуповины выпала в конце первого периода родов, то в отдельных случаях допустимо консервативное ведение родов. Выпавшую петлю пуповины заворачивают в стерильную салфетку, смоченную теплым изотоническим раствором натрия хлорида, за состоянием плода следят по кардиомонитору или по пульсации пуповины.

Течение второго периода родов. Наиболее ответственным при тазовом предлежании плода является второй период родов. В этом периоде родов могут возникнуть такие осложнения, как слабость потуг, гипоксия плода, вколачивание ягодиц (клинически узкий таз), образование заднего вида, спазм шейки матки, запрокидывание ручек, затрудненное выведение головки, повреждения костного таза и др.

Одним из тяжелых осложнений в родах является вколачивание ягодиц в таз, которое происходит вследствие несоответствия размеров плода и таза матери или при слабости родовой деятельности. При этом родоразрешение через естественные родовые пути технически трудно выполнимо и травматично для матери и плода (экстракция за паховый сгиб), а время для родоразрешения путем кесарева сечения уже упущено. В такой ситуации роды продолжают вести под кардиомониторным контролем. Для профилактики вторичной слабости родовой деятельности показано в/в капельное введение окситоцина, а для предупреждения спазма шейки матки — в/в введение спазмолитических ЛС. Производят рассечение промежности.

Ручное пособие начинают оказывать при врезывании ягодиц. В нашей стране наибольшее распространение при чисто ягодичном предлежании получило ручное пособие по методу Н.А. Цовьянова и метод Морисо—Левре—Лашапелль для выведения головки плода. За рубежом используют методы Bracht и Vermelin.

Основная цель пособия по Н.А. Цовьянову при чисто ягодичном предлежании — удержание ножек в течение периода изгнания вытянутыми и прижатыми к туловищу плода, что способствует сохранению его нормального членорасположения. Тем самым предупреждаются запрокидывание ручек и разгибание головки плода.

Акушерское вмешательство, осуществляемое для освобождения ручек и головки плода, известно под названием **классического ручного пособия**. При выполнении данного пособия необходимо соблюдать ряд правил:

- каждую ручку освобождают одноименной рукой акушера: правую ручку — правой, левую ручку — левой;
- первой всегда освобождают «заднюю» ручку, расположенную у промежности;
- вторую ручку также освобождают у промежности, для чего туловище плода поворачивают на 180°.

Последним этапом классического ручного пособия является освобождение головки плода. Лучшим методом освобождения последующей головки является прием Морисо—Левре—Лашапелль. Для его выполнения туловище плода акушер кладет верхом на предплечье руки, а II или

III палец руки, на которой находится плод, вводят во влагалище по задней его стенке, а затем в ротик плода, надавливая на нижнюю челюсть для удержания головки в согнутом состоянии. Второй рукой обхватывают плод за плечики. Головку выводят соответственно механизму родов. Во время освобождения головки ассистент оказывает давление на дно матки сверху через брюшную стенку, чем поддерживает головку в согнутом состоянии.

В настоящее время **при ножном предлежании плода**, особенно при выпадении ножки (или ножек) плода при неполном открытии маточного зева, методом выбора родоразрешения считают **кесарево сечение**. Ручное пособие Н.А. Цовьянова при ножном предлежании плода для удерживания ножек плода во влагалище до полного раскрытия маточного зева допустимо в редких случаях: у повторнородящих при хорошей родовой деятельности, «зрелой» шейке матки, доношенной беременности, средних размерах (масса менее 3500 г) и хорошем состоянии плода, согнутой головке, отказе женщины от кесарева сечения. При проведении пособия по Н.А. Цовьянову при полном ножном предлежании плода стерильной салфеткой покрывают наружные половые органы и ладонью, приложенной к вульве, препятствуют преждевременному выпадению ножек из влагалища. Удержание ножек способствует полному раскрытию маточного зева. Плод во время потуги как бы садится на корточки, при этом образуется смешанное ягодичное предлежание. Противодействие рождающимся ножкам оказывают до полного открытия маточного зева. После этого обычно плод рождается без затруднений.

Роды в тазовом предлежании принимает опытный акушер-гинеколог, ему ассистирует врач или акушерка. В родильном зале должны быть неонатолог, владеющий реанимационными приемами, и анестезиолог.

В случае острой гипоксии плода и реже в случае слабости потуг при наличии условий прибегают к экстракции плода, хотя данная операция является для него крайне травматичной.

При прорезывании ягодиц производят срединно-латеральную эпизиотомию.

В третьем периоде родов следует проводить профилактику кровотечения метилэргометрином и окситоцином.

Оптимальная длительность родов у первородящих женщин с тазовым предлежанием плода колеблется от 6 до 14 ч, у повторнородящих — от 4 до 12 ч.

Показаниями к кесареву сечению в процессе родов через естественные родовые пути являются: излитие околоплодных вод при неподготовленной шейке матки; аномалии родовой деятельности; гипоксия плода по данным кардиомониторного контроля; предлежание или выпадение петель пуповины в первом периоде родов; клинически узкий таз.

При недоношенной беременности, когда не развернут нижний сегмент матки, тазовом предлежании плода, массе его менее 2000 г предпочтительно производить корпоральное кесарево сечение.

Выпадение петель пуповины во втором периоде родов, особенно при ножном предлежании, не является показанием к кесареву сечению.

Дети, рожденные в тазовом предлежании, относятся к группе повышенного риска, в ряде случаев им требуется проведение реанимационных мероприятий, а в дальнейшем — интенсивной терапии.

В результате родов в тазовом предлежании около 30% новорожденных рождаются в состоянии гипоксии различной степени. У 13—22,5% детей, рожденных в чисто ягодичном предлежании, имеется дисплазия тазобедренных суставов. Кроме того, у этих новорожденных в 2 раза чаще наблюдаются нарушения неврологического статуса и задержка моторного развития.

Перинатальная смертность при тазовом предлежании плода колеблется при различных методах родоразрешения от 0 до 14,3%. Самая низкая перинатальная смертность отмечается при массе плода от 2500 до 3500 г и резко возрастает при массе плода менее 2000 и более 3500 г. Перинатальная заболеваемость и смертность при тазовом предлежании плода обусловлены гипоксией, внутричерепными кровоизлияниями, повреждениями спинного мозга,

разрывами мозжечкового намета, недоношенностью, аномалиями развития плода, разрывами внутренних органов, повреждениями плечевых сплетений, переломами и вывихами конечностей и др. Среди детей, рожденных в тазовом предлежании, имеют место неблагоприятные отдаленные результаты, которые проявляются в виде церебральных параличей, парезов, эпилепсии, гидроцефалии, отставаний в умственном развитии, врожденных вывихов тазобедренных суставов. Материнская смертность при тазовом предлежании плода значительно выше, чем при головном. Она обычно связана с осложнениями: травматическими повреждениями (вплоть до разрыва матки), кровотечениями, инфекциями.

Подготовка шейки матки к родам

При целом плодном пузыре и недостаточно «зрелой» шейке матки для подготовки к родам используют введение простагландинов E2 и F2 альфа в/в, интрацервикально или интравагинально:

Динопрост 5 мг в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, через день, 2 введения ***или***
Динопростон в задний свод влагалища 0,5 мг 1 р/сут, через день, 2 введения.

Родовозбуждение

В ряде случаев при тазовом предлежании плода (преждевременное излитие околоплодных вод, иммуноконфликт, аномалии развития плода, отказ от абдоминального родоразрешения и др.) возникает необходимость родовозбуждения.

При тазовом предлежании плода, даже чисто ягодичном, не следует начинать родовозбуждение с амниотомии. Наиболее целесообразно проводить родовозбуждение путем в/в капельного введения утеротонических средств:

Динопрост 2,5 мг + окситоцин 2,5 ЕД (в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида) в/в капельно, начиная с 10—15 капель/мин и увеличивая скорость введения каждые 15—20 мин на 4—5 капель до 40 капель/мин, до развития регулярной родовой деятельности.

При развитии регулярной родовой деятельности целесообразно произвести амниотомию.

В отсутствие эффекта в течение 5—6 ч повторное родовозбуждение при тазовом предлежании проводить не рекомендуется. В таком случае следует ставить вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

Для родовозбуждения также применяют ламинарии, которые вводят интрацервикально в количестве, необходимом для заполнения зева шейки матки.

При преждевременном излитии околоплодных вод у беременных с тазовым предлежанием плода и «незрелой» шейкой матки методом выбора является кесарево сечение. В этой же ситуации, но при «зрелой» шейке матки родовозбуждение следует начинать через 2—3 ч после излития околоплодных вод путем введения окситоцина или простагландина или их сочетания в/в капельно:

Динопрост 2,5 мг + окситоцин 2,5 ЕД (в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида) в/в капельно со скоростью 8—10 капель/мин, до развития регулярной родовой деятельности.

Обезболивание родов

В первом периоде родов применяют обезболивающую и спазмолитическую терапию:

Дротаверин, 2% р-р, в/в 2—4 мл каждые 3—4 ч ***или***
Папаверина гидрохлорид, 2% р-р, в/м или в/в 2—4 мл каждые 3—4 ч

\+

Тримеперидин, 2% р-р, в/м 1 мл, однократно.

Профилактика слабости родовой деятельности

Во втором периоде родов с целью профилактики вторичной слабости родовой деятельности показано введение окситоцина:

Окситоцин 5 ЕД в 400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью 20—30 капель/мин, в течение всего второго периода родов.

Предупреждение спазма шейки матки

К концу второго периода родов **для предупреждения спазма шейки матки** на фо-

не продолжающегося введения утеротонических средств следует ввести одно из спазмолитических ЛС:

Атропина сульфат, 0,1% р-р, в/в 1 мл, однократно ***или***

Дротаверин, 2% р-р, в/в 2—4 мл, однократно ***или***

Папаверина гидрохлорид, 2% р-р, в/в 2 мл.

Профилактика внутриутробной гипоксии плода

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5—10 мл каждые 3—4 ч

\+

Декстроза 5% или 10% р-р, в/в 20 мл каждые 3—4 ч

\+

Кокарбоксилаза 50 мг в/в каждые 3—4 ч.

Профилактика кровотечения

В третьем периоде родов следует проводить профилактику кровотечения:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

\+

Окситоцин 5 ЕД в 0,9% р-ре натрия хлорида в/в капельно со скоростью 20 капель/мин, однократно.

Оценка эффективности лечения

Использование спазмолитических и спазмоанальгетических средств считается эффективным, если хорошо идет сглаживание и раскрытие шейки матки.

Обезболивание считается эффективным, если удается снизить болевые ощущения во время схватки.

Введение утеротонических средств считается эффективным, если удается избежать патологической кровопотери в родах.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **тримеперидина** может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.

Ошибки и необоснованные назначения

Чрезмерное применение родовозбуждения и стимуляции родовой деятельности может привести к развитию дискоординированной и бурной родовой деятельности.

Недостаточное использование родостимуляции может привести к слабости родовой деятельности.

Прогноз

При правильном ведении родов прогноз благоприятный.

Преждевременные роды

Указатель описаний ЛС

Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важная составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Преждевременные роды являются одним из наиболее важных аспектов этой проблемы. Актуальность проблемы преждевременных родов обусловлена прежде всего тем, что они определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности.

Проблема преждевременных родов имеет и психосоциальный аспект, т.к. рождение неполноценного ребенка, его болезнь или смерть являются тяжелой психической травмой. Женщины, потерявшие детей, ощущают боязнь за исход последующей беременности, чувство собственной вины, что приводит к ухудшению качества их жизни, конфликтам в семье, а часто и к отказу от беременности. В связи с этим проблема преждевременных родов имеет не только медицинское, но и большое социальное значение.

Преждевременные роды — роды, наступившие при сроке беременности от 28 до 37 недель, при этом масса плода составляет от 1000 до 2500 г.

По рекомендации ВОЗ, если беременность прерывается на сроке 22 недели и более, масса плода составляет 500 г и более, а новорожденный выживает в течение 7 дней, роды считают **преждевременными с экстремально низкой массой плода**. Гибель ребенка, родившегося после 22-й недели гестации (масса 500 г и более), через 7 дней после рождения входит в показатель перинатальной смертности.

Эпидемиология

Частота преждевременных родов составляет 7—10% от всех родов. На долю недоношенных детей приходится 60—70% ранней неонатальной смертности и 65—75% детской смертности. Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8—13 раз чаще, чем при своевременных.

Перинатальная смертность недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем доношенных.

Классификация

В связи с особенностями акушерской тактики и разным исходом для плода целесообразно разделить

преждевременные роды на **3 группы с учетом сроков гестации**:
- в 22—27 недель;
- в 28—33 недели;
- в 34—37 недель.

Преждевременные роды в 22—27 недель (масса плода от 500 до 1000 г) составляют 5% от их общего количества. Легкие плода незрелые, добиться их созревания с помощью ЛС, назначаемых матери, не всегда удается. Исход родов для плода в этой группе наименее благоприятный: перинатальная заболеваемость и смертность крайне высокие.

При **преждевременных родах в сроке гестации 28—33 недели** (масса плода 1000—1800 г), несмотря на то что легкие плода еще незрелые, с помощью ГКС удается добиться ускорения созревания легких. Поэтому исход родов для плода при этом сроке гестации более благоприятный.

Преждевременные роды в сроке гестации 34—37 недель составляют 55,3% от их общего количества. Процент инфицирования гораздо меньше, чем в предыдущих группах. Легкие плода практически зрелые, не требуется введения средств для стимуляции созревания сурфактанта, и пролонгирование беременности не столь сильно влияет на показатели перинатальной смертности.

Этиология и патогенез

Возможными причинами преждевременных родов являются как немедицинские — социально-демографические (неустроенность семейной жизни, низкий социальный уровень, молодой возраст), так и медицинские (перенесенные аборты, преждевременные роды и самопроизвольные выкидыши, инфекции мочеполовой системы) факторы. Важную роль в возникновении преждевременных родов играет осложненное течение данной беременности, чаще всего угроза ее прерывания, а также инфекции, перенесенные во время беременности.

Преждевременные роды в 22—27 недель беременности чаще всего обусловлены истмико-цервикальной недостаточностью, инфицированием нижнего полюса плодного пузыря и его преждевременным разрывом.

Преждевременные роды обусловлены либо нарушением механизмов, поддерживающих релаксацию матки во время беременности, либо чрезмерной активацией физиологического каскада начала родовой деятельности.

Клинические признаки и симптомы

Различают угрожающие, начинающиеся и начавшиеся преждевременные роды.

Угрожающие преждевременные роды характеризуются болями в пояснице и нижней части живота. Возбудимость и тонус матки повышены, что может быть подтверждено результатами гистерографии и тонусометрии. При влагалищном исследовании обнаруживается, что шейка матки сохранена, наружный зев закрыт или пропускает кончик пальца. Нередко отмечаются подтекание околоплодных вод и повышенная двигательная активность плода.

Для **начинающихся преждевременных родов** характерны выраженные схваткообразные боли внизу живота или регулярные схватки, что подтверждается результатами гистерографии. При влагалищном исследовании отмечается укорочение или сглаженность шейки матки. Часто наблюдается преждевременное излитие околоплодных вод.

Для **начавшихся преждевременных родов** характерны регулярная родовая деятельность и динамика раскрытия шейки матки (более 4 см).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз преждевременных родов ставят на основании клинических симптомов: наличия как сокращений матки, так и изменений шейки матки.

При поступлении беременной по поводу преждевременных родов необходимо:

- выяснить возможную причину угрозы или наступления преждевременных родов;
- определить срок беременности и предполагаемую массу плода, его положение, предлежание, характер сердцебиения, характер выделений из влагалища (околоплодные воды, кровотечение), состояние шейки матки и плодного пузыря, наличие или отсутствие признаков инфекции, наличие родовой деятельности и ее интенсивность;
- определить стадию преждевременных родов, т.к. терапия должна быть строго дифференцирована;
- определять содержание лейкоцитов в крови каждые 12 ч; при лейкоцитозе — произвести анализ лейкоцитарной формулы крови; каждые 5 дней делать посев содержимого цервикального канала и мазки из влагалища; оценить Т-клеточное звено иммунитета; определить содержание С-реактивного белка;
- определить фетальный фибронектин, который является биохимическим маркером преждевременных родов;
- определить уровень эстриола в сыворотке крови беременной.

Дифференциальный диагноз

Преждевременные роды следует дифференцировать от других состояний, вызывающих боли в животе, и от преждевременного разрыва плодных оболочек.

Клинические рекомендации

Предупреждение преждевременных родов

При угрожающих и начинающихся преждевременных родах необходимы следующие меры:

- постельный режим;
- психотерапия;
- медикаментозная терапия.

Спазмолитическая и токолитическая терапия

Используют следующие **спазмолитические ЛС** (эффективность их применения составляет 67%):

Дротаверин, 2% р-р, в/м 2 мл 3—4 р/сут, до снятия симптомов угрозы прерывания беременности ***или***

Магния сульфат, 2% р-р, в/в капельно 200 мл в течение 1 ч 1 р/сут, 5—7 сут ***или***

Метамизол натрий/питофенон/фенпиверииия бромид в/м 2,5—5 мл 3—4 р/сут, до снятия симптомов угрозы прерывания беременности.

Проводят также терапию средствами, **снижающими активность матки** (токолитиками):

Гексопреналин 0,5 мг в 250—400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, начиная с 5—8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу до прекращения сократительной активности матки (средняя скорость введения р-ра составляет 15—20 капель/мин в течение 4—12 ч) ***или***

Фенотерол 0,5 мг в 250—400 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, начиная с 5—8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу до прекращения сократительной активности матки (средняя скорость введения р-ра составляет 15—20 капель/мин в течение 4—12 ч).

В случае положительного эффекта за 15—20 мин до окончания введения ЛС следует начать:

Гексопреналин внутрь 5 мг 4—6 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***

Фенотерол внутрь 5 мг 4—6 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Для ликвидации побочных действий β-миметиков их сочетают с приемом блокаторов кальциевых каналов:

Верапамила гидрохлорид внутрь 0,04 г 3—4 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Эффективность токолитической терапии составляет 86%.

Противовоспалительная терапия

Индометацин внутрь 50 мг 4 р/сут
в 1-е сут, 50 мг 3 р/сут
во 2—3-и сут, 50 мг 2 р/сут
на 4—6-е сут, 50 мг 1 р/сут на ночь
на 7—8-е сут, всего 5—9 сут.

Общая доза ЛС не должна превышать 1000 мг.

Эффективность данной терапии 72%.

Профилактика респираторного дистресс-синдрома

Профилактику РДС проводят при сроках гестации 28—35 недель:

Дексаметазон в/м 4 мг 2 р/сут или внутрь 2 мг 4 р/сут в 1-е сут, 2 мг 3 р/сут во 2-е сут и 2 мг 2 р/сут на 3-и сут, всего на курс 8—12 мг ***или***
Преднизолон внутрь 60 мг/сут, 2 сут.

Ведение преждевременных родов

Если родовая деятельность началась, то ее больше не подавляют.

Особенности течения преждевременных родов:

- преждевременное излитие околоплодных вод (40%);
- аномалии родовой деятельности: слабость, дискоординация, чрезмерно сильная родовая деятельность;
- быстрые или стремительные роды в связи с развитием истмико-цервикальной недостаточности;
- дородовое кровотечение в результате отслойки нормально расположенной плаценты либо предлежания плаценты, кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах из-за задержки частей плаценты;
- инфекционные осложнения в родах — хориоамнионит, в послеродовом периоде — эндометрит, флебит и др.;
- гипоксия плода.

Для выявления возможных осложнений у роженицы и плода необходимы ведение партограммы и запись сократительной деятельности матки.

Отличительной чертой преждевременных родов является монотонность ритма схваток, заключающаяся в отсутствии увеличения количества схваток и удлинения их в активной фазе родов. Продолжительность преждевременных родов меньше, чем своевременных, вследствие увеличения скорости раскрытия шейки матки.

Если параметры сократительной деятельности матки соответствуют норме, состояние женщины и плода удовлетворительное, то при ведении родов применяют выжидательную тактику.

Профилактика гипоксии плода

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5—10 мл каждые 3—4 ч

\+

Декстроза, 5% или 10% р-р, в/в 20 мл каждые 3—4 ч

\+

Кокарбоксилаза в/в 50 мг каждые 3—4 ч.

Обезболивание

Метамизол натрия, 50% р-р, в/м или в/в 2—4 мл каждые 3—4 ч
или
Метамизол натрия/питофенон/фенпивериния бромид в/м или в/в 5 мл каждые 3—4 ч.

Может быть использована **перидуральная аналгезия**, в этом случае роды ведут совместно с анестезиологом:

Лидокаина гидрохлорид перидурально 20—40 мг, затем каждые 30 мин добавлять 20—30 мг ***или***
Ропивакаин перидурально 20—40 мг, затем каждые 30 мин добавлять 20—30 мг.

С целью уменьшения родового травматизма в периоде изгнания оказывают пособие без защиты промежности. Для облегчения прорезывания головки плода часто производят рассечение промежности.

Профилактика кровотечения

В последовом и раннем послеродовом периодах проводят профилактику кровотечения:

Метилэргометрил, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно.

4—1702

Стимуляция родовой деятельности

При развитии слабости родовой деятельности применяют стимуляцию:

> *Динопрост 2,5 мг + окситоцин 2,5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью 6—8 капель/мин, увеличивая постепенно дозу каждые 10—20 мин на 4—5 капель до появления регулярных схваток с частотой 3—4 за 10 мин.*

Токолитическая терапия

При развитии дискоординации родовой деятельности используют токолитическую терапию:

> *Фенотерол 0,5 мг в 200—300 мл 5% р-ра декстрозы или в 200—300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью 8—10 капель/мин, до регуляции родовой деятельности.*

При развитии быстрых или стремительных преждевременных родов также проводят токолитическую терапию:

> *Фенотерол 0,5 мг в 200—300 мл 5% р-ра декстрозы или в 200—300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно со скоростью до 40 капель/мин до снижения сократительной активности матки, затем скорость введения препарата снижают до появления регулярных схваток с частотой 3—4 схватки за 10 мин.*

Токолиз продолжают не менее 2—3 ч под контролем гистерографии и прекращают при раскрытии шейки матки на 8—9 см, т.е. за 30—40 мин до предполагаемых родов.

Вопрос о кесаревом сечении при недоношенной беременности при сроке гестации менее 32 недель решают индивидуально. В интересах плода в эти сроки может быть поставлен вопрос о кесаревом сечении при осложненном течении родов, у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (бесплодие, невынашивание).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **токолитиков** без блокаторов кальциевых каналов может вызвать тахикардию у беременной.

Ошибки и необоснованные назначения

При преждевременных родах с большой осторожностью следует применять родостимуляцию.

Тактика ведения беременности и родов зависит от срока беременности.

Прогноз

Прогноз зависит от срока беременности и сопутствующей патологии.

Несвоевременное излитие околоплодных вод

Указатель описаний ЛС

Антагонисты прогестерона
Мифепристон
ГКС
Дексаметазон
Простагландины
Динопрост
Динопростон
Утеротонические ЛС
Окситоцин
Эстрогены
Эстрон**
Эстрадиол

Эпидемиология

Преждевременный и ранний разрыв оболочек плодного пузыря встречается в 15% родов, причем у первородящих несколько чаще, чем у повторнородящих.

Классификация

Разрыв плодных оболочек до начала родов в отсутствие схваток называется преждевременным разрывом плодных оболочек, или **преждевременным излитием околоплодных вод**. Разрыв оболочек вскоре после начала родов, но до полного или почти полного раскрытия шейки матки называется ранним разрывом плодных оболочек, или **ранним излитием околоплодных вод**. При разрыве плодных оболочек выше области нижнего полюса говорят о **высоком боковом разрыве плодного пузыря**. Термин **«досрочный преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО)»** относится к ПРПО при сроке менее 37 недель беременности. Термин **«длительно существующий ПРПО»** относится к ПРПО, сохраняющемуся более 24 ч, в таких случаях повышается риск интраамниотического инфицирования.

Этиология и патогенез

К ПРПО могут приводить:

- шеечные и влагалищные инфекции или колонизация некоторыми видами бактерий;
- перерастяжения матки вследствие многоводия или многоплодной беременности;
- различные патологические состояния шейки матки: ригидная шейка, наблюдающаяся чаще у первородящих старше 30 лет, гипертрофированная шейка после длительных воспалительных заболеваний, деформированная шейка от старых зарубцевавшихся разрывов, обусловленных предшествовавшими родами или какими-либо вмешательствами на шейке матки и т.д.;
- аномалии положения плода и вставления предлежащей части в малый таз: случаи, когда предлежащая часть не занимает входа в малый таз — при анатомическом сужении таза, при разгибательных вставлениях головки, при тазовых (особенно ножных) пред-

лежаниях, при поперечном и косом положении плода, при гидроцефалии и др.;
- функциональная несостоятельность нижнего сегмента матки, приводящая к неполному обхвату головки плода (несостоятельность внутреннего пояса прилегания);
- изменение самих оболочек: дряблость, пониженная эластичность, преждевременная дегенерация (гиалиновое перерождение) при дефиците витаминов или питательных веществ.

К факторам риска ПРПО относятся предшествующий досрочный ПРПО (риск рецидива 20—30%), кровотечение из половых путей неясной этиологии, отслойка плаценты, истмико-цервикальная недостаточность, влагалищная или интраамниотическая инфекция, амниоцентез, курение, многоплодная беременность, многоводие, длительная терапия ГКС, системные заболевания соединительной ткани, анемия, низкое социально-экономическое положение, статус незамужней женщины.

Клинические признаки и симптомы

Интервал между ПРПО и началом родов называется **латентным периодом**. У 50% женщин с ПРПО, возникшим в сроке беременности более 37 недель, роды начинаются в течение 12 ч, у 70% — в течение 24 ч, у 85% — в течение 48 ч, у 95% — в течение 72 ч. На продолжительность латентного периода влияют срок гестации, маловодие (при выраженном маловодии латентный период менее продолжительный) и многоплодная беременность (латентный период короче).

Для ПРПО характерны непрекращающиеся водянистые выделения из влагалища.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика преждевременного и раннего излития вод основывается на наличии непрекращающихся водянистых выделений из влагалища. Хотя разрыв плодного пузыря может проявиться внезапным очевидным отхождением околоплодной жидкости, ПРПО довольно трудно диагностировать при незначительных и непостоянных водянистых выделениях. Последние следует дифференцировать от влагалищных выделений при лейкорее, от подтекания мочи или разжижения цервикальной слизи, часто предшествующим началу родовой деятельности. При влагалищном исследовании врач должен обратить внимание на наличие или отсутствие в сводах влагалища скопления околоплодной жидкости. Необходимо провести исследование выделений для выявления элементов околоплодных вод или амниотест. Довольно часто при ПРПО физиологическое течение родов не нарушается, в других же случаях наступают те или иные осложнения у матери или плода, частота которых определяется длительностью безводного промежутка.

Дифференциальный диагноз

См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».

Клинические рекомендации

После постановки диагноза ПРПО акушер должен принять решение о наиболее рациональном методе ведения беременной и ее плода. Необходим индивидуальный подход. При этом следует учитывать следующие моменты:
- инфекционная заболеваемость повышается с увеличением продолжительности безводного промежутка и обратно пропорциональна сроку беременности;
- частота осложнений недоношенности, особенно связанных с незрелостью легких плода, обратно пропорциональна сроку беременности;
- чем раньше по срокам беременности происходит ПРПО, тем выше частота выпадений пуповины, что указывает на определенную взаимосвязь между раз-

мерами плода и его неправильным положением.

Многие аспекты тактики ведения беременных с досрочным ПРПО остаются спорными:

- досрочный ПРПО — относительное противопоказание к использованию токолитиков;
- профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия позволяет увеличить латентный период при досрочном ПРПО, но не ясно, улучшает ли это прогноз для новорожденного; в настоящее время не существует сведений, позволяющих рекомендовать какую-либо конкретную схему антибиотикотерапии;
- назначение ГКС уменьшает частоту возникновения РДС на 50%; протективное действие глюкокортикоидной терапии проявляется через 4 ч после ее начала, хотя максимальный эффект развивается через 48 ч после введения первой дозы и сохраняется в течение 7 дней; что происходит в дальнейшем — неизвестно. ГКС также уменьшают частоту развития некротического энтероколита и внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК). Можно назначать дексаметазон в/м, но не перорально, т.к. доказано, что в этом случае в 10 раз возрастает риск развития инфекций и ВЖК у новорожденных. Преднизолон не применяют, поскольку он не проходит через плацентарный барьер. Следует отметить, что, согласно последним исследованиям, повторные курсы ГКС могут привести к задержке внутриутробного развития плода, меньшей окружности головы и нарушению миелинизации зрительных нервов;
- при досрочном ПРПО повышен риск развития восходящей инфекции, травм пуповины, отслойки плаценты и, возможно, маточно-плацентарной недостаточности. Общепринято, что необходимо наблюдение за состоянием плода, но методы мониторинга и частота его проведения остаются спорными. Альтернативы включают НСТ и/или определение биофизического профиля плода, хотя ни один из методов не показал своих преимуществ по сравнению с графиками двигательной активности плода.

Тактика ведения при сроке беременности менее 34 недель:

- антибиотикотерапия при положительных результатах бактериологического исследования мазков из влагалища и канала шейки матки;
- ограничение физической активности;
- профилактика развития инфекционных осложнений;
- регулярные исследования состояния плода;
- регулярное наблюдение за ростом плода с помощью УЗИ;
- назначение ГКС.

Тактика ведения при сроке беременности 34—36 недель:

- желательно провести исследование для оценки зрелости легких плода (тест Abbot, определение соотношения лецитин/сфингомиелина, наличия или отсутствия фосфатидилглицерола в околоплодных водах и т.д.);
- при незрелых легких следует придерживаться выжидательной тактики. При зрелых легких переходят к родоразрешению.

Тактика ведения при сроке беременности более 36 недель: в этом сроке беременности показано произвести родоразрешение, т.к. риск развития инфекции превышает риск, связанный с недоношенностью или «незрелостью» плода. Возможны как немедленное родоразрешение (с подготовкой шейки матки и без нее), так и выжидательная тактика.

Противопоказания к выжидательной тактике:

- дистресс плода;
- кровотечение из половых путей;
- наличие родовых схваток;
- хориоамнионит.

Перед родовозбуждением следует убедиться в отсутствии плодных оболочек.

При «зрелой» шейке матки и в отсутствие данных о возможности возникновения аномалий родовой деятельности родовозбуждение начинают через 5—6 ч с момента излития вод.

При отягощающих факторах (возраст первородящей 30 лет и старше, ослож-

ненный акушерский анамнез и т.д.) и «зрелой» шейке матки родовозбуждение начинают через 2—3 ч после излития вод или родоразрешают женщину путем кесарева сечения.

При «незрелой» шейке матки и в отсутствие отягощающих факторов необходимо проводить мероприятия, способствующие «созреванию» шейки матки и повышению возбудимости миометрия, после чего приступать к родовозбуждению.

При «незрелой» шейке матки у женщин с переношенной беременностью, возрасте первородящей 30 лет и старше, тяжелой форме гестоза, тазовом предлежании плода, отягощенном акушерском анамнезе, осложненном течении данной беременности, хронической гипоксии плода и в отсутствие самостоятельного развития родовой деятельности в ближайшие 2—3 ч показано родоразрешение путем кесарева сечения.

Осложнения у новорожденных прежде всего связаны с недоношенностью и включают РДС, ВЖК, сепсис, гипоплазию легких (особенно при сроке беременности менее 22 недель); кроме того, возможны деформации скелета, которые зависят от выраженности и продолжительности ПРПО. В целом перинатальная смертность при ПРПО увеличивается в 4 раза.

Осложнения у беременной включают необходимость кесарева сечения из-за неправильного предлежания, выпадения пуповины, интраамниотической инфекции (15—30%), а также послеродовый эндометрит.

Подготовка шейки матки к родам

С целью подготовки шейки матки к родам используют эстрогены:

3-Окси-эстра-1,3,5(10)триен-17-он в/м 20000—30000 ЕД 2 р/сут, 2—3 сут
или
Эстрадиола дипропионат в/м 20000—30000 ЕД 2 р/сут, 2—3 сут.

Также для подготовки шейки матки к родам применяют мифепристон:

Мифепристон внутрь 200 мг 1 р/сут, 2 сут.

При высоком боковом разрыве плодного пузыря и недостаточно «зрелой» шейке матки для подготовки последней используют введение простагландинов E2 интрацервикально или интравагинально:

Динопростон в задний свод влагалища 0,5 мг 1 р/сут через день, 2 введения

Применяются также ламинарии, которые вводят интрацервикально в количестве, необходимом для заполнения зева шейки матки, или используют катетер Фолея.

Родовозбуждение

Перед родовозбуждением целесообразно провести нестрессовый или окситоциновый тест для оценки готовности женского организма к родам и реакции сердечной деятельности плода на спонтанные или индуцированные схватки.

Наиболее целесообразно проводить **родовозбуждение** путем в/в капельного введения утеротонических средств:

Динопрост 2,5 мг + окситоцин 2,5 ЕД (в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида) в/в капельно с 6—8 капель/мин, с увеличением скорости введения каждые 10—15 мин, но не более 40 капель/мин, до получения положительного эффекта.

В отсутствие эффекта в течение 5—6 ч при ПРПО не рекомендуется проводить повторное родовозбуждение. В таком случае следует ставить вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

Профилактика респираторного дистресс-синдрома

Профилактика РДС имеет смысл **при сроках гестации 28—33 недели**:

Дексаметазон в/м 4 мг 2 р/сут, 2—3 сут или внутрь 2 мг 4 р/сут в 1-е сут, затем 2 мг 3 р/сут во 2-е сут, затем 2 мг 2 р/сут на 3-и сут.

Назначение дексаметазона с целью ускорения созревания легких плода показано, когда через 2—3 суток могут быть проведены преждевременные роды.

Осложнения и побочные эффекты лечения

С осторожностью следует применять антибактериальную терапию во время беременности, а также — родовозбуждение

и родостимуляцию при ведении преждевременных родов. Очень важно своевременное решение вопроса о необходимости кесарева сечения.

Ошибки и необоснованные назначения

Противопоказаниями для глюкокортикоидной терапии являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, недостаточность кровообращения III стадии, эндокардит, нефрит, активная форма туберкулеза, тяжелые формы сахарного диабета, остеопороз, тяжелая форма нефропатии.

Прогноз

Прогноз зависит от срока беременности и наличия сопутствующей внутриутробной инфекции.

Роды, осложненные патологией пуповины

Указатель описаний ЛС

Витамины и витаминоподобные ЛС
Аскорбиновая кислота
Кокарбоксилаза

Ингибиторы фосфодиэстераз
Аминофиллин

ЛС, стимулирующие метаболические процессы
Декстроза

Регуляторы водно-электролитного баланса и КОС
Натрия хлорид

Патология пуповины — состояние пуповины, при котором вследствие изменения ее длины, обвития вокруг различных частей плода, наличия истинных или ложных узлов, опухолей, неправильного ее прикрепления к плаценте нарушается кровоснабжение плода, что ведет к гипоксии и нередко к его гибели.

Классификация

Единой классификации патологии пуповины нет. Термин «патология пуповины» включает:

- изменение длины (абсолютная и относительная короткость);
- наличие узлов пуповины (истинные и ложные);
- аномалии сосудов пуповины (единственная артерия, наличие дополнительного сосуда, аневризма, атипичные анастомозы);
- опухоли пуповины (гемангиома);
- нарушение ее прикрепления к плаценте (краевое, оболочечное, расщепленное);
- обвитие пуповины вокруг шеи, туловища, конечностей плода;
- изменения толщины пуповины (тощая пуповина, отечная).

Этиология и патогенез

Так как «патология пуповины» является собирательным понятием, то и этиология у каждого состояния своя.

Почти все виды патологии пуповины приводят к расстройству кровообращения плода. В акушерской практике хорошо известны случаи асфиксии вследствие нарушения циркуляции крови в сосудах пуповины от сдавления пупочного канатика при наличии истинных и ложных узлов пуповины, аномалий сосудов, опухолей и др. Гипоксия плода наиболее часто обусловлена тугим обвитием пуповины вокруг шеи, туловища или конечностей плода. При этом не только уменьшается или прекращается ток крови в сосудах пуповины, но в результате сдавления яремных вен плода возникает застой крови в сосудах мозга и рефлекторная остановка сердца.

Асфиксия, возникающая у плода при нарушении кровообращения в пуповине, носит респираторный характер. Она связана с недостаточным поступлени-

ем кислорода и избыточным накоплением CO_2.

Истинные узлы пуповины образуются в ранние сроки беременности, когда небольшие размеры плода позволяют ему проскочить через петлю пуповины.

Ложные узлы пуповины представляют собой ее локальные утолщения вследствие варикозного расширения пупочной вены или скопления вартонова студня. Практического значения ложные узлы пуповины не имеют.

К патологическому прикреплению пуповины относятся ее краевое и оболочечное (плевистое) прикрепление. В последнем случае пуповина прикрепляется к оболочкам на некотором расстоянии от края плаценты. Сосуды пуповины при этом направляются к плаценте по оболочкам. Чаще всего при излитии околоплодных вод или амниотомии в случае оболочечного прикрепления пуповины происходит разрыв сосудов и нередко наступает внезапная смерть плода.

Клинические признаки и симптомы

Клиническими признаками патологии пуповины являются повышение или ослабление двигательной активности плода, нарушение сердечной деятельности, задержка развития плода. Нарушения сердечной деятельности плода в родах наиболее часто обусловлены патологией пуповины (обвитие, короткость, прижатие, выпадение петель пуповины и др.). Так как при патологии пуповины практически всегда наблюдается гипоксия плода, одним из симптомов является появление мекония в околоплодных водах.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика патологии пуповины во время беременности на основании данных клинического исследования практически невозможна. Признаками патологии пуповины могут быть повышение или ослабление двигательной активности плода, задержка развития плода, изменение сердечной деятельности. Информативными методами диагностики являются УЗИ, кардиотокография, допплерометрия. Наиболее часто патология пуповины проявляется в родах.

Диагностика патологии пуповины во время родов затруднена. Предположить чрезмерно короткую пуповину и обвитие в родах можно на основании следующих признаков: изменения сердечной деятельности плода во время схватки и выравнивания ее при изменении положения роженицы, медленного продвижения головки плода в периоде изгнания. Все эти осложнения приводят к острой гипоксии плода. При выявлении симптомов, свидетельствующих о короткой пуповине, показано быстрое, бережное родоразрешение в зависимости от акушерской ситуации.

В случаях предлежания или выпадения пуповины при влагалищном исследовании во время родов можно пропальпировать петлю пуповины. Предлежащую петлю пуповины можно диагностировать при амниоскопии.

Клинические симптомы гипоксии плода в родах, связанные с патологией пуповины, проявляются нарушением его сердечной деятельности. Помимо аускультации наиболее доступным методом выявления гипоксии плода в родах является кардиотокография. При кардиомониторном наблюдении к начальным признакам гипоксии плода в первом периоде родов относятся брадикардия до 100 уд/мин как при головном, так и при тазовом предлежании плода, периодическая монотонность сердечного ритма. Реакция на схватку проявляется кратковременными поздними децелерациями до 70 уд/мин. Во втором периоде родов начальными признаками гипоксии плода служат брадикардия до 90 уд/мин или тахикардия до 200 уд/мин, регистрируется периодическая монотонность ритма. В ответ на потугу возникают поздние децелерации до 60 уд/мин. К выраженным признакам гипоксии плода в первом периоде родов относятся брадикардия до 80 уд/мин при головном пред-

лежании, брадикардия менее 80 уд/мин или тахикардия до 200 уд/мин при тазовом предлежании плода.

Наиболее информативными и точными методами оценки состояния плода в родах являются кардиомониторный контроль и ультразвуковое сканирование. По данным УЗИ можно диагностировать обвитие пуповины вокруг шеи и туловища плода. Чрезмерно длинная пуповина (70—80 см и более) является частой аномалией. Самым тяжелым осложнением (для плода) при длинной пуповине является выпадение ее петель в момент излития околоплодных вод при подвижной головке плода.

Независимо от предлежания плода регистрируются стойкая монотонность ритма и аритмия. Реакциями на схватку являются возникновение длительных поздних W-образных децелераций с урежениями до 80 уд/мин при тазовом предлежании плода.

В периоде изгнания к выраженным признакам гипоксии плода относятся появление на кардиотокограмме выраженной брадикардии до 80 уд/мин или тахикардии более 190 уд/мин; регистрируются стойкая монотонность ритма и аритмия, в ответ на потугу отмечаются длительные поздние децелерации до 50 уд/мин как при головном, так и при тазовом предлежании плода. При головном предлежании вне схватки регистрируются W-образные децелерации до 50 уд/мин.

В процессе родов в отличие от антенатального периода прогностически неблагоприятным фактором в отношении гипоксии следует расценивать появление дыхательной или двигательной активности плода. Регулярная выраженная двигательная активность плода как в первом, так и во втором периодах родов представляет собой большую угрозу для новорожденного, являясь причиной развития у него аспирационного синдрома.

Большое значение в выявлении гипоксии плода имеет исследование КОС крови, полученной из предлежащей части. В первом периоде родов pH ниже 7,2 свидетельствует о гипоксии плода, а от 7,20 до 7,24 — о преацидозе, в связи с чем требуется повторное исследование. Нижняя граница нормы pH во втором периоде родов — 7,14.

Выделение мекония в процессе родов не столько характеризует состояние плода, сколько заставляет обратить внимание на угрожающую ситуацию и имеет значение лишь при головном предлежании. В зависимости от длительности и глубины гипоксии примесь мекония в водах имеет разный характер: от взвешенных кусочков в начальной стадии гипоксии до образования грязной эмульсии при тяжелой гипоксии. Наличие мекония в околоплодных водах может указывать не только на острую, но и на кратковременную или длительную гипоксию плода, возникшую до родов, и плод в отсутствие новых эпизодов гипоксии может родиться без асфиксии.

Дифференциальный диагноз

См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».

Клинические рекомендации

В родах терапию проводят в зависимости от акушерской ситуации, выбирая быстродействующие, эффективные ЛС. **С целью нормализации КОС крови** проводят инфузионную терапию:

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в капельно 5—10 мл каждые 4 ч

\+

Кокарбоксилаза в/в капельно 50—100 мг в 400 мл 5% р-ра декстрозы каждые 4 ч.

В родах можно использовать перемену положения роженицы.

Целесообразно применять **сосудорасширяющие средства**:

Аминофиллин, 2,4% р-р, в/в струйно медленно 5—10 мл, однократно, в первом периоде родов.

Для улучшения снабжения организма матери кислородом применяется вдыхание роженицы 40—60% кислородно-воздушной смеси в количестве 4—5 л/мин.

Проведение данных мероприятий предшествует **оперативному родоразрешению**:
- кесареву сечению;
- наложению акушерских щипцов;
- извлечению плода за тазовый конец;
- вакуум-экстракции;
- перинео- или эпизеотомии.

Профилактика гипоксии плода и асфиксии новорожденного должна основываться на ранней дородовой диагностике патологии пуповины и состоять из следующих компонентов:
- своевременной госпитализации беременной из группы риска развития гипоксии плода;
- проведения интенсивной терапии акушерской и экстрагенитальной патологии беременных;
- выбора адекватных методов родоразрешения;
- комплексной терапии гипоксии плода, включающей коррекцию расстройств гемодинамики, микроциркуляции, нарушений метаболизма, функции фетоплацентарного комплекса;
- досрочного родоразрешения в отсутствие эффекта от проводимой терапии.

В процессе родов **лечение и профилактика гипоксии плода, асфиксии новорожденного** обязательны при:
- слабости родовой деятельности и длительном безводном промежутке при несвоевременном излитии вод;
- перенашивании беременности;
- гестозах (длительно текущие или тяжелые формы);
- тазовом предлежании плода;
- изосерологической несовместимости крови матери и плода;
- сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях и других состояниях, влияющих на плод.

Обвитие пуповины вокруг шеи плода, установленное по данным УЗИ, особенно двух- и трехкратное, вызывающее гипоксию плода (ПСП более 1,5), является показанием к абдоминальному родоразрешению.

В родах при головном предлежании плода предлежащую пуповину следует попытаться заправить за головку. Если это сделать не удается, то показано кесарево сечение.

При выпадении петель пуповины при тазовом предлежании плода во втором периоде родов допустимо ведение родов через естественные родовые пути (экстракция плода за тазовый конец).

При острой гипоксии плода, вызванной патологией пуповины при головном предлежании во втором периоде родов, при наличии условий роды можно закончить наложением акушерских щипцов.

Оценка эффективности лечения

Главным критерием эффективности лечения является состояние плода и новорожденного.

Ошибки и необоснованные назначения

Основной ошибкой является несвоевременное принятие решения о необходимости оперативного родоразрешения.

Прогноз

Зависит от вида патологии пуповины.

Глава 13. Аномалии родовой деятельности

К аномалиям родовой деятельности относятся:
- слабость родовой деятельности;
- стремительные роды.

Слабость родовой деятельности (гипоактивность или инертность матки) — это состояние, при котором интенсивность, продолжительность и частота схваток недостаточны, поэтому сглаживание шейки матки, раскрытие шеечного канала и продвижение плода при его соответствии размерам таза происходят замедленными темпами.

Согласно международной классификации ВОЗ (1995) различают:
- **первичную слабость родовой деятельности** — отсутствие прогрессирующего раскрытия шейки матки (первичная гипотоническая дисфункция матки);
- **вторичную слабость родовой деятельности** — прекращение схваток в активной фазе родов (вторичная гипотоническая дисфункция матки);
- **другие виды слабости родовой деятельности:**
  - — атония матки;
  - — беспорядочные схватки;
  - — гипотоническая дисфункция матки без других указаний;
  - — слабые схватки;
  - — слабость родовой деятельности без других указаний.

В России пользуются следующей классификацией **слабости родовой деятельности**:
- первичная;
- вторичная;
- слабость потуг (первичная, вторичная).

Стремительные роды — роды, которые сопровождаются чрезмерно сильной родовой деятельностью и продолжаются у первородящих менее 4 ч, у повторнородящих — менее 2 ч.

Слабость родовой деятельности (первичная и вторичная)

Указатель описаний ЛС

Анальгетики
Тримеперидин

Анксиолитики
Диазепам

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов
Дифенгидрамин

Витамины
Аскорбиновая кислота
Тиамин

ЛС для инфузионной терапии
Декстроза
Натрия хлорид

ЛС, улучшающие плацентарное кровообращение и обладающие утеротоническим действием
Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат[1]

Макро- и микроэлементы
Кальция глюконат
Кальция хлорид

Наркозные, ноотропные ЛС
Натрия оксибат

Нейролептики
Дроперидол

Спазмолитические ЛС
Аминофиллин
Апрофен
Гиосцина бутилбромид
Дротаверин
Папаверин

Утеротонические ЛС
Динопрост
Динопростон
Метилэргометрин
Окситоцин

Холинолитики
Атропин

Эстрогены
Эстрон**
Эстрадиол

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Сигетин.

Первичная слабость родовой деятельности — это гипоактивность матки, которая возникает с самого начала родов и продолжается в течение периода раскрытия и до окончания родов.

Вторичная слабость родовой деятельности — состояние, возникающее после периода длительной хорошей родовой деятельности, при котором интенсивность, продолжительность и частота схваток недостаточны, поэтому сглаживание шейки матки, раскрытие шеечного канала и продвижение плода при его соответствии размерам таза происходят замедленными темпами.

Эпидемиология

Частота первичной слабости родовой деятельности составляет примерно 5% от общего числа родов.

Вторичная слабость родовой деятельности встречается в 2,4% родов.

Классификация

См. выше.

Этиология и патогенез

Первичная слабость родовой деятельности возникает в результате недостаточности импульсов, вызывающих, поддерживающих и регулирующих родовую деятельность, а также из-за неспособности матки воспринимать или отвечать достаточными сокращениями на эти импульсы.

К группе риска развития слабости родовой деятельности относятся беременные с наличием в анамнезе детских инфекций, позднего менархе, имеющие нарушения менструального цикла, инфантилизм, пороки развития матки, рубец на матке, воспалительные заболевания половых органов, аборты и большое количество родов, крупный плод, многоводие, многоплодие, миому матки, переношенную беременность, прикрепление плаценты в области дна матки, выраженное ожирение и другие нарушения обмена веществ, а также первородящие старше 30 лет. Причиной слабости

родовой деятельности могут быть изменения функции центральной нервной системы в результате нервно-психического напряжения и неблагоприятных следовых реакций после перенесенных травм головного мозга, приводящие к нарушениям центральных механизмов регуляции родовой деятельности.

Причины **вторичной слабости родовой деятельности** разнообразны. Факторы, приводящие к первичной слабости родовой деятельности, могут быть причиной вторичной слабости, если они менее выражены и оказывают отрицательное действие лишь в конце периода раскрытия и в периоде изгнания.

Вторичная слабость чаще всего возникает при затянувшихся родах в результате значительных препятствий к родоразрешению: при клинически узком тазе, гидроцефалии, неправильном вставлении головки, поперечном и косом положении плода, неподатливых тканях родовых путей (вследствие незрелости и ригидности шейки матки, ее рубцовых изменений, стеноза влагалища, опухоли в малом тазу), тазовом предлежании плода, выраженной болезненности схваток и потуг, несвоевременном вскрытии плодного пузыря из-за чрезмерной плотности оболочек, неумелом и беспорядочном использовании утеротонических средств, спазмолитиков, обезболивающих и других ЛС.

В патогенезе слабости родовой деятельности важную роль играют снижение в организме уровня эстрогенной насыщенности, нарушение белкового (гипопротеинемия), углеводного, липидного и минерального обменов.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина родов при **первичной слабости родовой деятельности** разнообразна. Схватки могут быть очень редкими, но удовлетворительной силы, достаточно частыми, но слабыми и короткими. Более благоприятными являются редкие и удовлетворительной силы схватки, т.к. длительные паузы способствуют восстановлению метаболизма в мускулатуре матки.

При слабости родовой деятельности схватки имеют малую интенсивность (ниже 30 мм рт. ст.) или низкую частоту (менее двух за 10 мин). Маточная активность меньше 100 ЕМ. Тонус матки обычно ниже, чем при нормальных родах (менее 8 мм рт. ст.). Сглаживание шейки матки и раскрытие маточного зева при слабости родовой деятельности замедлено (менее 1—1,2 см/ч). При первичной слабости родовой деятельности предлежащая часть (головка или ягодицы) длительно остается подвижной либо прижатой к входу в малый таз при соответствии его размерам. Продолжительность родов резко увеличивается, что приводит к утомлению роженицы. Нередко имеется несвоевременное излитие околоплодных вод, что способствует удлинению безводного промежутка, инфицированию половых путей роженицы и может закончиться асфиксией и гибелью плода.

Вторичная слабость родовой деятельности характеризуется большой длительностью родового акта, главным образом за счет периода изгнания. Схватки, бывшие вначале достаточно интенсивными, продолжительными и ритмичными, становятся слабее и короче, а паузы между ними увеличиваются. В ряде случаев схватки практически прекращаются. Продвижение плода по родовому каналу резко замедляется или прекращается. Роды затягиваются, что приводит к утомлению роженицы. Возможны хориоамнионит, асфиксия и гибель плода.

Если родовая деятельность резко ослабевает или прекращается, то раскрытие шейки матки не прогрессирует и края ее начинают отекать в результате ущемления между головкой плода и костями таза матери. Длительное неподвижное стояние предлежащей части в одной плоскости малого таза сопровождается сдавлением и анемизацией мягких тканей, что может привести к последующему возникновению мочеполовых и кишечно-половых свищей. Задержавшаяся в малом тазу головка плода, длительное время сдавливающая родовые пути, также подвер-

гается неблагоприятному воздействию, что вызывает нарушение мозгового кровообращения и кровоизлияние в мозг, сопровождающееся не только асфиксией, но и парезами, параличами и даже гибелью плода.

В последовом и раннем послеродовом периодах у женщин со слабостью родовой деятельности нередко наблюдаются гипо- и атонические кровотечения, а также послеродовые инфекционные заболевания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Первичную слабость родовой деятельности диагностируют на основании недостаточной маточной активности, снижения скорости сглаживания шейки и раскрытия маточного зева, длительного стояния предлежащей части плода во входе в малый таз и замедленного ее продвижения при соответствии размерам таза, увеличения продолжительности родов, утомления роженицы и страдания плода. Диагноз следует ставить в отсутствие динамики раскрытия шейки матки в течение 2 ч. Замедленное сглаживание шейки матки и раскрытие маточного зева четко видны при ведении партограммы. При мониторном наблюдении это возможно уже через 1—2 ч.

Диагностика **вторичной слабости родовой деятельности** основывается на описанной выше клинической картине. Большую помощь при этом оказывают данные, полученные объективными методами регистрации (гистеро- и кардиотокография) в динамике родов, данные партограммы. Необходимо установить причину вторичной слабости, после чего решать вопрос о тактике ведения родов.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику **первичной слабости родовой деятельности** следует проводить с патологическим прелиминарным периодом, дистоцией шейки матки, дискоординированной родовой деятельностью, клиническим несоответствием между размерами таза матери и головки плода.

Вторичную слабость родовой деятельности очень важно дифференцировать от клинического несоответствия размеров таза матери и головки плода.

Клинические рекомендации

Лечение вторичной слабости родовой деятельности во многом сходно с лечением первичной слабости.

При вторичной слабости родовой деятельности, наступившей вследствие чрезмерной плотности плодных оболочек, показано их немедленное вскрытие.

Медикаментозный сон

Наилучшим средством борьбы с вторичной слабостью родовой деятельности в первом периоде родов является предоставление роженице медикаментозного сна-отдыха.

Премедикация:

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/в или в/м 1 мл, однократно

\+

Тримеперидин, 2% р-р, в/в или в/м 1 мл, однократно.

Через 15—20 мин после премедикации:

Натрия оксибат в/в медленно 50—60 мг/кг.

Сон наступает через 3—8 мин после введения ЛС и продолжается обычно в течение 2,5 ч.

Для отдыха роженицы также применяют:

Атропина сульфат, 0,1% р-р, в/м 1 мл, однократно

\+

Диазепам, 0,5% р-р, в/м 2 мл, однократно

\+

Дифенгидрамин, 2% р-р, в/м 1 мл, однократно

\+

Дроперидол, 0,25% р-р, в/м 1 мл, однократно

\+

\+

Тримеперидин, 2% р-р, в/м 1 мл, однократно.

После пробуждения необходимо следить за характером родовой деятельности. В случае ее недостаточности показана родостимуляция.

Энергетическое обеспечение организма в родах

Аскорбиновая кислота в/в струйно или капельно 300 мг в 20 мл 10% р-ра декстрозы

\+

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в струйно 10 мл ***или***

Кальция хлорид, 10% р-р, в/в струйно медленно 10 мл

\+

Тиамина бромид в/в струйно или капельно 50—100 мг в 20 мл 10% р-ра декстрозы.

Данные ЛС применяют с началом первого периода родов каждые 4 ч.

Кроме того, вводят:

Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат, 1% р-р, в/в капельно 2 мл в 300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида каждые 6 ч.

Сенсибилизация матки к окситотическим веществам

3-Окси-эстра-1,3,5(10)триен-17-он в/м 20 000—30 000 ЕД каждые 2—3 ч до 3 р/сут ***или***

Эстрадиола дипропионат в/м 20 000—30 000 ЕД в/м 2—3 ч до 3 р/сут.

Терапия утеротоническими средствами

Окситоцин применяют **для лечения слабости родовой деятельности при открытии шейки матки больше 5 см**:

Окситоцин в/в капельно (начиная с 6—8 капель/мин, с постепенным увеличением количества капель на 5 каждые 5—10 мин, но не более 40 капель/мин) 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы (концентрация окситоцина составляет 10 мЕД на 1 мл) или за щеку, начиная с 25 ЕД каждые 30 мин (при необходимости дозу увеличивают до 100 ЕД), до получения эффекта.

Если возникает бурная родовая деятельность, то таблетку удаляют и полость рта прополаскивают 5% раствором натрия бикарбоната.

Простагландины (ПГ) применяют **для созревания шейки матки или для лечения первичной слабости родовой деятельности**:

Динопрост в/в капельно (начиная со скорости 6—8 капель/мин; скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25—30 капель/мин) 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы, до получения эффекта ***или***

Динопростон в/в капельно (начиная со скорости 6—8 капель/мин; скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25—30 капель/мин) 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы, до получения эффекта или внутрь 0,5 мг (при недостаточности сократительной активности матки дозу можно увеличить до 1 мг/ч) каждый час.

Возможно комбинированное введение окситоцина (2,5 ЕД) и ПГ (динопрост 2,5 мг); данное вмешательство применяют для родостимуляции или лечения первичной или вторичной слабости родовой деятельности.

В периоде изгнания при стоянии головки в узкой части полости малого таза или во входе в него вводят:

Окситоцин п/к лобка 0,2 мл или внутрь (за щеку) 25 ЕД, однократно.

Утеротонические средства применяют также **с целью профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах** (вводят после рождения плечиков плода):

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно ***или***

Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.

Спазмолитическая терапия

Спазмолитические ЛС назначают **при развившейся родовой деятельности и открытии шейки матки на 3—4 см**:

Апрофен, 1% р-р, в/м 1 мл, однократно **или**
Гиосцина бутилбромид в/м, или в/в, или ректально 2,5 мл, однократно **или**
Дротаверин в/м 2 мл, однократно **или**
Папаверина гидрохлорид в/м 2 мл, однократно

\+

Тримеперидин, 2% р-р, 1 мл, однократно.

Введение ЛС при необходимости повторяют через 3—4 ч.

Профилактика гипоксии плода

Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат, 1% р-р, в/в капельно 2 мл в 300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида каждые 6 ч

\+

Ингаляции — вдыхание смеси воздуха с 60% кислорода (длительность ингаляции 20—30 мин).

Эффективность оксигенотерапии в родах повышается на фоне в/в введения 5 мл 2,4% раствора аминофиллина в 20 мл 10% раствора декстрозы, оказывающего спазмолитическое и общее сосудорасширяющее действие. Через 15—20 мин после введения аминофиллина следует начать ингаляцию увлажненной воздушно-кислородной смеси.

Антибактериальная терапия

При признаках развивающейся инфекции, а также при безводном промежутке более 12 ч, если окончание родов не ожидается в ближайшие 1—1,5 ч, показаны антибиотики широкого спектра действия.

Родоразрешение

В отсутствие эффекта от консервативных мероприятий показано оперативное родоразрешение (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода, извлечение плода за тазовый конец и др.) в зависимости от условий, не дожидаясь признаков асфиксии плода, т.к. в таких случаях операция будет очень травматичной для уже страдающего плода.

Если продвижение головки, стоящей на тазовом дне, задерживается из-за ригидной или высокой промежности, производят перинео- или эпизиотомию.

При вторичной слабости родовой деятельности, сочетании других неблагоприятных факторов и в отсутствие условий для родоразрешения через естественные родовые пути следует выполнить кесарево сечение. При наличии инфекции методом выбора является экстраперитонеальное кесарево сечение с последующим введением антибиотиков.

При признаках развивающейся инфекции, а также при безводном промежутке более 12 ч, если окончание родов не ожидается в ближайшие 1—1,5 ч, показаны антибиотики широкого спектра действия.

С целью профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах необходимо после рождения плечиков плода вводить утеротонические средства:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно **или**
Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.

Оценка эффективности лечения

Лечение слабости родовой деятельности считается эффективным, если интенсивность схваток составляет более 30 мм рт. ст., продолжительность схваток более 60 сек, количество схваток за 10 мин составляет 4—4,5, маточная активность более 150 единиц Монтевидео (ЕМ) и скорость раскрытия шейки матки в латентной фазе составляет 0,35 см/ч, а в активной — 1,5—2 см/ч.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Родостимуляция должна использоваться с осторожностью, под контролем состоя-

ния плода и с учетом противопоказаний. Чрезмерное применение родостимуляции может привести к развитию дискоординированной или бурной родовой деятельности, гипоксии плода.

Ошибки и необоснованные назначения

Если после предоставления лечебного сна-отдыха родовая деятельность не восстановилась, показаны утеротонические средства. При этом следует учитывать **противопоказания к родостимуляции**:

- несоответствие между размерами плода и таза роженицы (анатомически и клинически узкий таз);
- наличие рубца на матке после перенесенных операций (кесарево сечение, миомэктомия и др.);
- многорожавшие (более 6 родов);
- утомление роженицы;
- неправильные положения и предлежания плода;
- внутриутробное страдание плода;
- дистоция, атрезия шейки матки и рубцовые ее изменения;
- непереносимость или аллергические реакции на утеротонические ЛС.

Если введение окситоцина в течение 2–4 ч не усиливает сокращения матки и не способствует увеличению раскрытия шейки матки, то дальнейшая или повторная инфузия его нецелесообразна. В этом случае можно прибегнуть к введению ПГ или поставить вопрос о кесаревом сечении.

Применять медикаментозные схемы стимуляции одну за другой без предварительного отдыха роженицы не следует. Это является грубой ошибкой.

При упорной слабости родовой деятельности, сочетающейся с другой патологией (тазовое предлежание, внутриутробное страдание плода, отягощенный акушерский анамнез, пожилой возраст роженицы, множественная миома матки и др.), и в отсутствие условий для родоразрешения через естественные родовые пути показано кесарево сечение.

Прогноз

Благоприятный.

Слабость потуг

Указатель описаний ЛС

Витамины
Аскорбиновая кислота

ЛС для инфузионной терапии
Декстроза
Натрия хлорид

ЛС, улучшающие плацентарное кровообращение и обладающие утеротоническим действием
Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат

Макро- и микроэлементы
Кальция глюконат
Кальция хлорид

Спазмолитические ЛС
Аминофиллин

Утеротонические ЛС
Динопрост
Динопростон
Метилэргометрин
Окситоцин

Слабость потуг характеризуется их недостаточностью вследствие слабости мышц брюшного пресса или утомления.

Классификация

Слабость потуг подразделяется на **первичную** и **вторичную**.

Этиология и патогенез

Первичная слабость потуг наблюдается при слабости мускулатуры брюшного пресса.

Вторичная слабость потуг наблюдается при утомлении мускулатуры и общей усталости роженицы при преодолении препятствий со стороны родовых путей.

Первичная слабость потуг характерна для многорожавших женщин с чрезмерно растянутыми и расслабленными брюшными мышцами, при инфантилизме, ожирении, отвислом животе, а также при дефектах брюшной стенки в виде грыжи белой линии живота, пупочной и паховой грыж, при миастении, повреждениях позвоночника, после перенесенного полиомиелита. Тормозит развитие потуг переполнение мочевого пузыря, кишечника и желудка.

Отрицательные эмоции, страх перед родами в периоде изгнания у первородящих женщин также нередко сопровождаются слабостью потуг.

Первичная слабость потуг может быть результатом расстройств иннервации вследствие органических поражений ЦНС (полиомиелит, последствия травмы головного мозга и позвоночника, генерализованная форма миастении, рассеянный склероз и др.). Часто первичная слабость потуг возникает при первичной и вторичной слабости родовой деятельности вследствие недостаточности рефлекторных реакций в результате отсутствия должного давления предлежащей части на нервные окончания в малом тазу.

Развитию вторичной слабости потуг способствуют перенесенные тяжелые экстрагенитальные заболевания. Нередко эта патология возникает у рожениц, у которых с целью ускорения родов стараются вызвать так называемые преждевременные потуги. Она может возникнуть рефлекторно при

сильных болях, обусловленных сдавлением кишечных петель между передней брюшной стенкой и маткой, а также при проведении эпидуральной анестезии.

Клинические признаки и симптомы

Клинически слабость потуг выражается в удлинении периода изгнания. Потуги становятся кратковременными, слабыми и редкими. Продвижение предлежащей части плода задерживается или приостанавливается. Плоду угрожают асфиксия и гибель.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и данных гистерографии. При гистерографии отмечается низкая амплитуда сокращения поперечно-полосатой мускулатуры.

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать слабость потуг следует от вторичной слабости родовой деятельности и клинического несоответствия размеров таза матери и головки плода.

Клинические рекомендации

При слабости потуг используют стимулирующие матку средства (окситоцин в/в или в виде таблеток). При несостоятельности брюшного пресса используют бинт Вербова или его заменители из простыни. По показаниям производят перинео- или эпизиотомию. В случае безуспешности перечисленных мероприятий и наличия показаний к родоразрешению (асфиксия плода, хориоамнионит, затянувшийся период изгнания) накладывают акушерские щипцы или вакуум-экстрактор.

Энергетическое обеспечение организма в родах

Аскорбиновая кислота в/в струйно или капельно 300 мг в 20 мл 10% р-ра декстрозы

\+

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в струйно 10 мл **или**
Кальция хлорид, 10% р-р, в/в струйно медленно 10 мл

\+

Мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат, 1% р-р, 2 мл в 300 мл 0,9% р-ра натрия хлорида в/в капельно, однократно.

Терапия утеротоническими средствами

Окситоцин применяется **для лечения слабости родовой деятельности при открытии шейки матки больше 5 см**:

Окситоцин в/в капельно (начиная с 6—8 капель/мин, с постепенным увеличением количества капель на 5 каждые 5—10 мин, но не более 40 капель/мин) 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы (концентрация окситоцина составляет 10 мЕД на 1 мл) или за щеку, начиная с 25 ЕД каждые 30 мин (при необходимости дозу увеличивают до 100 ЕД), до получения эффекта.

Если возникает бурная родовая деятельность, то таблетку удаляют и полость рта прополаскивают 5% раствором натрия бикарбоната.

ПГ применяют **для созревания шейки матки или для лечения первичной слабости родовой деятельности**:

Динопрост в/в капельно (начиная со скорости 6—8 капель/мин; скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25—30 капель/мин) 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы, до получения эффекта **или**
Динопростон в/в капельно (начиная со скорости 6—8 капель/мин; скорость введения зависит от получаемого эффекта и составляет в среднем 25—30 капель/мин) 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра

натрия хлорида или 5% р-ра декстрозы, до получения эффекта или внутрь 0,5 мг (при недостаточности сократительной активности матки дозу можно увеличить до 1 мг/ч) каждый час.

Возможно комбинированное введение окситоцина (2,5 ЕД) и ПГ F2-альфа (применяют для родостимуляции или лечения первичной или вторичной слабости родовой деятельности).

Утеротонические средства применяют также **с целью профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах** (вводят после рождения плечиков плода):

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно ***или***

Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.

Профилактика гипоксии плода

Ингаляции — вдыхание смеси воздуха с 60% кислорода (длительность ингаляции 20—30 мин).

Эффективность оксигенотерапии в родах повышается на фоне применения аминофиллина, оказывающего спазмолитическое и общее сосудорасширяющее действие:

Аминофиллин, 2,4% р-р, в/в 5 мл в 20 мл 10% р-ра декстрозы, однократно.

Через 15—20 мин после введения аминофиллина следует начать ингаляцию увлажненной воздушно-кислородной смеси.

С целью профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах необходимо после рождения плечиков плода вводить утеротонические средства:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно ***или***

Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.

Оценка эффективности лечения

Ответ матки на в/в введение синтетического окситоцина наступает через 3—5 мин, а устойчивый уровень его в плазме наблюдается примерно через 40 мин.

Дозу утеротонических средств уменьшают при частоте потуг больше 5 за 10 мин или 7 за 15 мин, а также при длительности схваток более 90 сек и при изменении сердцебиения плода. Введение утеротонических средств прекращают и при гиперстимуляции матки.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Родостимуляцию необходимо использовать с осторожностью, под контролем состояния плода и с учетом противопоказаний. Чрезмерное применение родостимуляции может привести к развитию дискоординированной или бурной родовой деятельности, гипоксии плода.

Ошибки и необоснованные назначения

Если введение окситоцина и/или ПГ в течение 1 ч не усиливает сокращения матки, то дальнейшая стимуляция потуг нецелесообразна. В этом случае при наличии условий накладывают щипцы или вакуум-экстрактор.

Прогноз

Благоприятный.

Стремительные роды

Указатель описаний ЛС

Анальгетики
Тримеперидин

β-адреномиметики
Гексопреналин
Гинипрал 946
Ритодрин**
Тербуталин**
Фенотерол

Блокаторы кальциевых каналов
Верапамил

Витамины и витаминоподобные вещества
Аскорбиновая кислота
Кокарбоксилаза

ЛС для ингаляционного наркоза
Галотан

Спазмоанальгетики
Метамизол натрий/питофенон/фенпивериния бромид

Утеротонические ЛС
Метилэргометрин
Окситоцин

Стремительные роды — роды, которые сопровождаются чрезмерно сильной родовой деятельностью и продолжаются у первородящих менее 4 ч, у повторнородящих — менее 2 ч.

Эпидемиология

Частота стремительных родов составляет 0,8%.

Этиология и патогенез

Причина стремительных родов неясна. Стремительные роды чаще всего наблюдается у повторнородящих женщин с повышенной общей возбудимостью нервной системы (неврастения, истерия, тиреотоксикоз и т.п.).

Чрезмерное усиление родовой деятельности зависит от нарушений кортиковисцеральной регуляции, при которых импульсы, поступающие из матки рожающей женщины в подкорку, не регулируются в должной степени корой головного мозга.

Вследствие нарушения механизма обратной связи между корой и подкоркой в организме роженицы усиливается образование таких контрактильных веществ, как окситоцин, адреналин, ацетилхолин, которые оказывают мощное воздействие на сократительную функцию маточной мускулатуры.

Клинические признаки и симптомы

Для стремительных родов характерно внезапное и бурное начало родовой деятельности. Очень сильные схватки следуют одна за другой через короткие паузы и быстро приводят к полному раскрытию маточного зева. После излития вод немедленно начинаются бурные и стремительные потуги. Времени для восстановления энергетических процессов в матке недостаточно. Подобное течение родов угрожает матери опасностью преждевременной отслойки плаценты, часто сопровождается глубокими разрывами шейки матки, влагалища, пещеристых тел клитора, промежности и может вызвать кровотечение, опасное для здоровья и жизни женщины. Быстрое опорожнение матки может привести к ее атонии, реже — к эмболии околоплодными водами. В связи с травмами при стремительных родах в послеродовом

периоде часто возникают инфекционные заболевания.

Вследствие чрезмерной сократительной активности матки нарушается маточно-плацентарное кровообращение, и как следствие возникают расстройства газообмена у плода (гипоксия). При быстром продвижении головки плода через естественные родовые пути она не успевает конфигурироваться и подвергается быстрому и сильному сдавлению, что нередко приводит к травме и внутричерепным кровоизлияниям, разрыву мозжечкового намета и повреждению черепа. Стремительные роды часто происходят дома, на улице, в машине, что создает трудности в оказании помощи.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистерографии.

При ведении стремительных родов требуется тщательное мониторное наблюдение за характером сократительной деятельности матки и сердцебиением плода. Динамику раскрытия маточного зева следует контролировать ведением партограммы.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с быстрыми родами и дискоординацией родовой деятельности.

Клинические рекомендации

Токолитическая терапия

Для снятия чрезмерно сильных схваток следует проводить токолиз β-адреномиметиками до нормализации родовой деятельности:

Гексопреналин в/в капельно (начиная с 5—8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу) 50 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или в 500 мл 5% р-ра декстрозы, до нормализации родовой деятельности ***или***

Ритодрин в/в капельно (начиная с 10 капель/мин, постепенно увеличивая дозу) 50 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или в 500 мл 5% р-ра декстрозы, до нормализации родовой деятельности ***или***

Тербуталин в/в капельно (начиная с 5—8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу) 50 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или в 500 мл 5% р-ра декстрозы, до нормализации родовой деятельности ***или***

Фенотерол в/в капельно (начиная с 5—8 капель/мин, постепенно увеличивая дозу) 0,5 мг в 250—500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 250—500 мл 5% р-ра декстрозы, до нормализации родовой деятельности.

Для нивелирования побочных эффектов токолитиков (аритмии, артериальной гипертонии, периферической вазодилатации) у матери:

Верапамил внутрь, дозу подбирают индивидуально в зависимости от выраженности симптомов и соответственно дозировке токолитиков или 25% р-р, в/в струйно медленно (в течение 30—60 сек) или капельно со скоростью 0,005 мг/кг/мин 2—4 мл (5—10 мг), однократно.

Наркоз, спазмолитическая и анальгетическая терапия

При неэффективности применения β-адреномиметиков **для прекращения родовой деятельности** можно использовать наркоз:

Галотан ингаляционно, начиная с концентрации 0,5 об.% (с кислородом), увеличивая концентрацию до 3—4 об.% в течение 1,5—3 мин.

С этой целью, а также **для купирования боли** эффективно в/в введение анальгетиков и спазмоанальгетиков:

Метамизол натрия/питофенон/фенпивериния бромид в/в 5 мл каждые 4 ч ***или***

Тримеперидин, 2% р-р, в/в 1 мл, однократно.

Рекомендуется укладывать роженицу на бок, противоположный позиции

плода, и принимать роды в этом положении.

Профилактика гипоксии плода

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 4 мл в 20 мл 40% р-ра декстрозы каждые 3—4 ч

\+

Кокарбоксилаза в/в 50 мг в 20 мл 40% р-ра декстрозы каждые 3—4 ч.

Терапия утеротоническими ЛС

С целью профилактики кровотечения **в последовом и раннем послеродовом периодах** необходимо после рождения плечиков плода вводить утеротонические средства:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно

±

Окситоцин в/в 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 10—20 мл 40% р-ра декстрозы, однократно.

Оценка эффективности лечения

Через 5—10 мин после начала в/в введения β-адреномиметиков отмечается значительное уменьшение болей, снижение сократительной активности матки, а через 30—40 мин можно достичь прекращения родовой деятельности.

Ошибки и необоснованные назначения

Следует учитывать, что опиоидные анальгетики быстро проникают через плацентарный барьер. При наступлении родов в течение 1,5—2 ч после введения указанных средств ребенок может родиться в состоянии наркотической депрессии.

При наличии в анамнезе беременной стремительных родов показана госпитализация в родильный дом до наступления родовой деятельности. Если предыдущие беременности заканчивались стремительными родами с неблагоприятным исходом для плода, необходимо своевременно решить вопрос о плановом кесаревом сечении в интересах плода.

Прогноз

Благоприятный.

Глава 14. Оперативное родоразрешение

Предметом оперативного акушерства служат операции, выполняемые в связи с патологическим течением беременности, родов и послеродового периода.

Цели этих операций различны и могут быть направлены на исправление положения плода, ускорение течения и окончания родового акта, разрушение плода, остановку кровотечения, возникшего в связи с беременностью, родами и послеродовым периодом.

Перед тем как приступить к оперативному вмешательству, необходимо тщательно изучить акушерскую ситуацию и решить вопрос, не является ли предполагаемая операция более опасной, чем само осложнение, для устранения которого она предпринимается. Врач должен обосновать необходимость оперативного вмешательства, установить показания и соблюдать необходимые условия для выполнения операции. Показания к операции диктуются интересами матери и плода. Частота оперативного родоразрешения во многом зависит от типа акушерского стационара и контингента беременных.

Из родоразрешающих операций в настоящее время заслуживают внимания наложение акушерских щипцов и вакуум-экстрактора. Операция наложения акушерских щипцов и вакуум-экстракция занимают свое место в современном акушерстве, и мнение многих авторов о полном отказе от этих операций и замене их кесаревым сечением не обосновано.

Одной из наиболее распространенных родоразрешающих операций в современном акушерстве является кесарево сечение. Расширению показаний к этому вмешательству способствует развитие и совершенствование акушерской науки, анестезиологии, реаниматологии, неонатологии, службы переливания крови, применение современного шовного материала и антибиотиков широкого спектра действия.

Кесарево сечение

Указатель описаний ЛС

Кесарево сечение — хирургическая операция, при которой плод и послед извлекают через разрез брюшной стенки и матки. Проведение кесарева сечения, как и любой другой операции, должно быть обосновано, т.е. иметь медицинские показания, которые определяются состоянием беременной и плода.

Частота кесарева сечения и у нас в стране, и за рубежом неуклонно растет и колеблется от 12 до 50%.

Выделяют следующие **виды кесарева сечения**:
- трансперитонеальное кесарево сечение;
- экстраперитонеальное кесарево сечение (применяется редко, в основном при амнионите во избежание инфицирования брюшной полости).

Показания

Основные показания во время беременности:
- предлежание плаценты;
- несостоятельность рубца на матке;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с кровотечением;
- тяжелый гестоз, не поддающийся консервативному лечению;
- фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода;
- поперечное положение плода;
- анатомически узкий таз II—III степени;
- рубцовые изменения шейки матки, влагалища и промежности;
- тяжелая экстрагенитальная патология (осложненная миопия, болезни сердечно-сосудистой системы с явлениями декомпенсации);
- многоплодная беременность;
- беременность после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона;
- множественная миома матки больших размеров.

Показания во время родов:
- клинически узкий таз;
- аномалии родовой деятельности;
- острая гипоксия плода.

Сочетанные показания являются совокупностью различных акушерских или экстрагенитальных осложнений во время беременности или в родах и вместе создают реальную угрозу для здоровья или жизни матери и плода при родоразрешении через естественные родовые пути.

Кроме медицинских показаний существуют немедицинские факторы, которые служат показанием к абдоминальному родоразрешению. К ним относятся возраст беременной старше 30 лет, настойчивое желание женщины, социально-экономическое положение, влияние «оборонительной» медицины, национальная традиция, статус лечебного учреждения и т.д.

Противопоказания

Противопоказаниями к кесареву сечению являются неблагоприятное состояние плода (внутриутробная гибель, глубокая недоношенность, пороки плода, несовместимые с жизнью). Однако эти противопоказания не имеют значения при наличии витальных показаний, обусловленных состоянием матери (кровотечение, разрыв матки). Не рекомендуется проведение кесарева сечения после неудавшейся попытки наложения акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода вследствие высокого риска рождения травмированного ребенка и инфицирования матери.

Подготовка

Кесарево сечение производят в плановом порядке и в родах. В первом случае накануне операции дают легкий обед, вечером — сладкий чай. Очистительная клизма вечером и утром за 2 ч до операции. **Накануне операции на ночь** назначают снотворные и седативные ЛС:

Диазепам внутрь 5 мг на ночь, однократно.

Необходимо подробно информировать пациентку о характере операции, анестезиологическом пособии и получить ее письменное согласие.

Анестезия может быть ингаляционная (общая) или региональная (спинномозговая или эпидуральная).

Общая анестезия часто приводит к значительному ухудшению состояния плода, поэтому интервал времени от начала наркоза до момента извлечения не должен превышать 10 мин. Степень ухудшения состояния плода прямо пропорциональна длительности общей анестезии до его извлечения. В связи с этим подготовку операционного поля следует проводить до начала общей анестезии.

Техника вмешательства

Рассечение передней брюшной стенки производится следующими способами:
- продольным нижнесрединным разрезом;
- поперечным надлобковым по Пфанненштилю;
- по Joel—Cohen.

Для рассечения матки применяются следующие разрезы:
- корпоральный разрез;
- истмико-корпоральный разрез;
- поперечный разрез в нижнем сегменте матки (по Гусакову или Дефлеру).

Извлечение плода следует производить бережно за головку или за тазовый конец (в зависимости от предлежания). При затрудненном извлечении плод извлекают по ложке щипцов.

После извлечения плода **для уменьшения величины кровопотери** вводят:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в мышцу матки 1 мл, однократно

\+

Окситоцин в/в капельно 5 ЕД, однократно.

После отделения плаценты необходимо произвести ручное обследование полости матки для диагностики подслизистой миомы, пороков развития матки или для удаления остатков плодного яйца.

Техника наложения швов:
- непрерывный однорядный обвивной шов с прокалыванием слизистой оболочки;
- непрерывный двухрядный обвивной шов;
- перитонизация за счет пузырно-маточной складки.

Возможные осложнения и их профилактика

Результаты операции кесарева сечения прежде всего зависят от:

- своевременности выполнения;
- методики и объема оперативного вмешательства;
- состояния здоровья женщины;
- анестезиологического и медикаментозного обеспечения;
- шовного материала;
- квалификации хирурга и т.д.

Осложнения возможны на всех этапах проведения операции:

- кровотечение из сосудов передней брюшной стенки (сосудов подкожно-жировой клетчатки, мышечного слоя — a. nutriciae, a. epigastrica superficialis);
- кровотечение, которое возникает при рассечении матки;
- ранение соседних органов (мочевой пузырь, мочеточник, кишечник);
- ранение предлежащей части плода;
- затруднения и осложнения при выведении головки плода;
- пришивание верхнего края разреза нижнего сегмента матки к задней стенке матки, которую ошибочно принимают за нижний край раны;
- осложнения анестезии;
- гематометра;
- кровотечение в раннем послеоперационном периоде;
- образование подкожных, межмышечных и подапоневротических гематом и кровотечения в послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде возможны следующие осложнения:

- эндометрит;
- перитонит;
- инфицирование раны;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- тромбоз глубоких вен.

Для профилактики гнойно-воспалительных осложнений антибактериальные ЛС вводят сразу же после пережатия пуповины и через 6, 12 или 24 ч после родоразрешения:

Амоксициллин/клавуланат в/м 1 г/0,2 г 3 р/сут **или**
Цефазолин в/в 1 г 3—4 р/сут **или**
Цефотаксим в/в 1 г 3—4 р/сут.

В ходе выполнения абдоминального родоразрешения возникают условия, приводящие к потере крови в результате операционной травмы матки при рассечении ее стенки, снижения вследствие этого тономоторной функции матки, попадания в общий кровоток элементов плодного яйца, богатых тромбопластическими веществами, изменяющими местный и общий гемостаз, а также под влиянием анестетиков. Величина нормальной кровопотери варьирует в пределах от 500 до 1000 мл, в среднем составляет 800 мл. Кровопотеря более 1000 мл считается патологической, при этом требуется ее возмещение. Адекватное восполнение кровопотери в ходе операции необходимо проводить с учетом особенностей гемодинамики и системы гемостаза.

Выбор объема инфузионно-трансфузионной терапии, скорости введения ЛС и соотношения компонентов проводят с учетом исходного состояния роженицы, наличия осложнений беременности и родов, показаний к операции, вида анестезиологического пособия, величины кровопотери и объема оперативного вмешательства.

Прогноз

В целом прогноз при проведении операции кесарева сечения благоприятный.

Наложение акушерских щипцов

Акушерские щипцы — инструмент, предназначенный для извлечения за головку живого плода через естественные родовые пути при необходимости срочного родоразрешения.

Частота применения акушерских щипцов составляет в настоящее время 0,4—1%.

Существует несколько видов акушерских щипцов:

- высокие щипцы — в настоящее время не применяются;
- полостные (атипичные) щипцы;
- выходные (типичные) щипцы.

Показания

Показания к наложению акушерских шипцов:

- обусловленные состоянием матери (экстрагенитальная патология, тяжелый гестоз, слабость родовой деятельности);
- обусловленные состоянием плода (гипоксия плода);
- сочетанные показания.

Условия, необходимые для наложения акушерских щипцов:

- наличие живого плода;
- полное раскрытие маточного зева;
- отсутствие плодного пузыря;
- стояние головки плода в полости малого таза или на выходе;
- наличие соответствия между размерами таза и головкой плода;
- опорожненность мочевого пузыря;
- владение техникой наложения акушерских щипцов;
- адекватное обезболивание.

Противопоказания

- Мертвый плод.
- Неполное раскрытие маточного зева.
- Гидроцефалия и анэнцефалия.
- Разгибательные предлежания плода.
- Высокое прямое стояние стреловидного шва (задний вид).
- Анатомически (II—III степени сужения) и клинически узкий таз.
- Глубоко недоношенный плод.
- Тазовое предлежание.

Подготовка

- Опорожнение мочевого пузыря.
- Обработка наружных половых органов.
- Обезболивание (местное, эпидуральная анестезия, в/в наркоз).
- При операции необходимо присутствие анестезиолога и неонатолога.

Техника вмешательства

При выполнении этой операции необходимо соблюдать **3 тройных правила**:
- левая ложка вводится в левую половину таза матери левой рукой акушера, также правая ложка правой рукой в правую половину таза;
- бипариетальное расположение ложек на головке плода;
- три позиции влечения: книзу, на себя, кверху.

Наложение акушерских щипцов производится в **4 этапа**:
- введение и размещение ложек;
- замыкание ложек и пробная тракция;
- собственно тракции и извлечение;
- снятие ложек с головки.

С целью уменьшения травматизации промежности необходимо произвести своевременное рассечение промежности (эпизитомия, перинеотомия). При наложении полостных щипцов рекомендуется произвести ручное обследование стенок послеродовой матки с последующим введением антибиотиков широкого спектра действия.

Возможные осложнения и их профилактика

Осложнения у матери:
- соскальзывание щипцов;
- неудавшаяся попытка наложения щипцов;
- разрывы промежности, глубокие разрывы влагалища, больших и малых половых губ, клитора, шейки матки, нижнего сегмента матки, мочевого пузыря, уретры, прямой кишки, симфиза, расхождения крестцово-подвздошного сочленения.

Осложнения у плода:
- повреждение головки плода (разрывы кожных покровов, ссадины, кровоподтеки);
- кефалогематома;
- кровоизлияния в сетчатку глаза;
- перелом костей черепа;
- внутричерепные кровоизлияния;
- повреждения лицевого нерва.

Прогноз

При правильном выполнении данной операции по показаниям с учетом противопоказаний прогноз благоприятный.

Вакуум-экстракция плода

Указатель описаний ЛС

Метилэргометрин
Окситоцин

Вакуум-экстракция плода — извлечение живого плода во время родов с помощью специального аппарата — вакуум-экстрактора, чашечка которого присасывается к предлежащей части плода (головке) за счет разрежения воздуха. Потуги при вакуум-экстракции плода не исключаются.

В нашей стране вакуум-экстракция плода используется при 0,12—0,2% всех родов, и в последнее время отмечается все более редкое ее применение в связи с расширением показаний к кесареву сечению в интересах плода.

Показания

Показания к наложению вакуум-экстрактора:
- слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной терапии;
- низкое поперечное стояние стреловидного шва;
- начавшаяся острая гипоксия плода.

Условия, необходимые для наложения вакуум-экстрактора:
- живой плод;
- полное раскрытие маточного зева;
- отсутствие плодного пузыря;
- нахождение головки плода в широкой или узкой части полости малого таза;
- соответствие между размерами малого таза и головкой плода;
- точное знание топографических соотношений в малом тазу в момент наложения вакуум-экстрактора;
- опорожненный мочевой пузырь.

Противопоказания

- Мертвый плод.
- Неполное раскрытие маточного зева.
- Гидроцефалия, анэнцефалия.
- Разгибательные предлежания и высокое прямое стояние стреловидного шва.
- Анатомически (II—III степени сужения) и клинически узкий таз.
- Глубоко недоношенный плод.
- Высокое расположение головки (прижата, стоит малым или большим сегментом во входе в таз).
- Заболевания матери, при которых требуется выключение потуг (гестоз, преэклампсия, эклампсия, ги-

пертоническая болезнь, пороки сердца с явлениями декомпенсации и др.).

Подготовка

Перед операцией опорожняют мочевой пузырь с помощью эластического катетера.

Ингаляционный и в/в наркоз противопоказаны, т.к. роженица должна тужиться при экстракции. Для обезболивания, особенно у первородящих, показано проведение двусторонней новокаиновой анестезии срамных нервов, что также способствует расслаблению мышц промежности. Непосредственно перед операцией производят влагалищное исследование для выяснения акушерской ситуации.

Техника вмешательства

Правой рукой под контролем пальцев левой руки вводят во влагалище боковой стороной чашечку № 5—7 в зависимости от емкости влагалища и высоты промежности. Очень важно правильно фиксировать чашечку на головке плода. Прикрепление чашечки в области малого родничка способствует сгибанию головки и правильному механизму родов. Расположение чашечки на границе между малым и большим родничком способствует разгибанию при тракции. При фиксации чашечки сбоку от стреловидного шва возникает асинклитическое вставление головки.

После того как чашечка подведена к головке, надо убедиться, что не захвачены края шейки или стенка влагалища, затем следует прижать чашечку к головке и создать отрицательное давление 520 мм рт. ст. (0,7—0,8 кг/см^2). При этом под колпачком чашечки на головке образуется родовая опухоль («шиньон»), за счет которой удерживается чашечка. Слишком быстрое создание вакуума может вызвать образование кефалогематомы.

Во время тракций можно производить ротацию головки в нужном направлении.

Перед прорезыванием теменных бугров следует произвести рассечение промежности (срединно-латеральная эпизиотомия). При прорезывании теменных бугров чашечку отделяют от головки после ликвидации вакуума. Затем головку выводят ручными приемами. Длительность операции не должна превышать 15—20 мин, т.к. нарастает риск кровоподтека, образования кефалогематомы, травмирования головного мозга.

Неэффективность вакуум-экстракции наблюдается в 1—27% случаев. После операции наложения вакуум-экстрактора, особенно если операция была трудной, показаны ручное отделение последа и контрольное обследование стенок матки для оценки ее целостности. Во всех случаях после вакуум-экстракции плода показан осмотр шейки матки и влагалища при помощи зеркал, а при нарушении их целостности необходимо наложение швов.

Возможные осложнения и их профилактика

Осложнения во время операции вакуум-экстракции могут наблюдаться как у матери (разрывы промежности, влагалища, малых и больших половых губ, клитора, шейки матки и редко — разрыв нижнего сегмента матки, мочевого пузыря, симфиза), так и у плода (ссадины и ранения на головке, кефалогематомы, внутричерепные кровоизлияния и др.).

Для профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах после выполнения вакуум-экстракции необходимо введение утеротонических средств:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

\+

Окситоцин в/в капельно 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

Прогноз

При правильном выполнении данной операции по показаниям с учетом противопоказаний прогноз благоприятный.

Глава 15. Родовой травматизм

Родовой травматизм — повреждение мягких тканей родового канала и другие повреждения, произошедшие при патологическом течении родов, несвоевременном или неквалифицированном оказании акушерской помощи.

Родовые пути матери во время родов подвергаются значительному растяжению, вследствие чего могут быть повреждены. Как правило, эти повреждения носят поверхностный характер в виде бессимптомных трещин и ссадин, которые самостоятельно заживают в первые дни после родов, оставаясь нераспознанными. Иногда повреждения мягких родовых путей, возникающие при растяжении тканей или в результате оперативных вмешательств, бывают настолько значительными, что становятся причиной серьезных осложнений, последствия которых обнаруживают во время родов и в послеродовом периоде. Некоторые травмы родовых путей опасны для жизни женщины и в некоторых случаях приводят к длительной потере трудоспособности и инвалидности.

Разрывы мягких тканей родового канала подразделяют на:

- разрывы вульвы;
- разрывы влагалища;
- гематомы мягких тканей родовых путей;
- разрывы шейки матки;
- разрывы промежности;
- разрывы матки.

5—1702

Разрывы вульвы

Указатель описаний ЛС

Лидокаин
Прокаин

Разрывы вульвы — это травмы малых половых губ и клитора.

Эпидемиология

Разрывы мягких тканей родового канала наиболее часто встречаются у первородящих.

Классификация

Разрывы вульвы делят на:
- поверхностные;
- глубокие.

Этиология и патогенез

Причинами травм мягких тканей родового канала чаще всего являются неумелая защита промежности, роды крупным, гигантским и переношенным плодом, быстрые и стремительные роды, а также их затяжное течение, неправильные вставления головки, узкий таз, тазовое предлежание плода, ригидность, дисплазия соединительной ткани, рубцовые или воспалительные изменения тканей, оперативное родоразрешение (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстрактора).

Растяжимость мягких тканей родового канала имеет определенные границы. Продвигающаяся по родовому каналу предлежащая часть плода все сильнее давит на окружающие структуры, растягивая их, что ведет вначале к угрозе травмы, а затем и к разрыву тканей.

Клинические признаки и симптомы

Разрывы в области клитора сопровождаются кровотечением, иногда значительным.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с другими травмами в родах.

Клинические рекомендации

Разрывы в области малых половых губ зашивают тонким непрерывным швом или отдельными швами без захвата подлежащих тканей во избежание кровотечения из кавернозных тел. При зашивании разрывов в области клитора в уретру предварительно вводят мочевой катетер.

Швы накладывают под местной инфильтрационной (или в/в) **анестезией**:

Лидокаин, 2% р-р, местно 5—10 мл, однократно ***или***
Прокаин, 0,5% р-р, местно 10—20 мл, однократно.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения при разрывах вульвы определяется сохранением здоровья матери.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на местные анестетики.

Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

Разрывы влагалища

Указатель описаний ЛС

Эпидемиология

См. подглаву «Разрывы вульвы».

Классификация

Разрывы влагалища классифицируют **по этиологии**:
- самопроизвольные;
- насильственные (оперативное родоразрешение).

По локализации:
- разрывы верхней трети влагалища;
- разрывы средней трети влагалища;
- разрывы нижней трети влагалища.

По глубине повреждения:
- поверхностные;
- глубокие.

Этиология и патогенез

См. подглаву «Разрывы вульвы».

Клинические признаки и симптомы

Клинически разрывы влагалища проявляются кровотечением из поврежденной стенки или образованием гематом, при которых отмечается выпячивание боковой стенки влагалища, иногда с переходом на половые губы, что сопровождается у родильницы чувством распирания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания при осмотре мягких тканей родовых путей при помощи влагалищных зеркал.

Дифференциальный диагноз

Разрыв влагалища, сопровождающийся кровотечением, необходимо дифференцировать от кровотечения другой этиологии.

Разрыв верхней трети влагалища и переход его на своды необходимо дифференцировать от разрыва матки в области нижнего сегмента.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Зашивание кровоточащей стенки влагалища отдельными швами или непрерывным швом; вскрытие и опорожнение большой по размерам гематомы; прошивание кровоточащих сосудов вместе с подлежащими тканями.

Швы накладывают под местной инфильтрационной (или в/в) **анестезией**:

Лидокаин, 2% р-р, местно 5—10 мл, однократно ***или***
Прокаин, 0,5% р-р, местно 10—20 мл, однократно.

Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5—7 сут, затем назначают пероральные ЛС ***или***
Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Длительность противоанемической терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения при разрывах влагалища определяется сохранением здоровья матери.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на **местные анестетики** и **антибиотики**.

Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка величины кровопотери.

Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

Гематомы мягких тканей родовых путей

Указатель описаний ЛС

Гематомы мягких тканей родовых путей — ограниченное скопление крови при закрытых повреждениях, сопровождающихся разрывом сосуда и излиянием крови в окружающие ткани.

Эпидемиология

См. подглаву «Разрывы вульвы».

Классификация

По локализации:
- в области больших половых губ;
- в области промежности;
- в области стенки влагалища;
- в области околовлагалищной клетчатки;
- в области ягодичных мышц.

Этиология и патогенез

Причинами, вызывающими гематомы, могут быть либо травмы при наложении акушерских щипцов, вакуум-экстракции плода, стремительных или затяжных родах, либо пониженная свертываемость крови и нарушение эластичности стенок сосудов.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические признаки гематомы:
- сине-багровая окраска опухолевидного образования;
- отсутствие отчетливых границ;
- пастозная или эластичная консистенция;
- напряжение тканей над кровоизлиянием и болезненность;
- деформация вульвы при значительной гематоме;
- признаки анемии при значительном кровоизлиянии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз гематомы ставят на основании клинической картины заболевания и данных осмотра шейки матки при помощи влагалищных зеркал.

Выполняют также общий анализ крови, в котором обычно выявляют снижение содержания гемоглобина (115 г/л и менее) и количества эритроцитов (менее 3,7 x 10/л, цветовой показатель 0,85 и ниже), а также оценивают уровень железа сыворотки крови (менее 10 ммоль/л).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с другими повреждениями мягких тканей родовых путей.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Небольшие гематомы не требуют лечения, они постепенно рассасываются и полностью исчезают. Если гематома быстро увеличивается, нарастают проявления анемии, показано хирургическое вмешательство, которое сводится к разрезу покровов гематомы, удалению скопившейся крови и перевязке кровоточащего сосуда. Полость зашивают наглухо или оставляют дренаж.

Швы накладывают под местной инфильтрационной (или в/в) **анестезией**:

Лидокаин, 2% р-р, местно, 5—10 мл, однократно ***или***

Прокаин, 0,5% р-р, местно 10—20 мл, однократно.

Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут ***или***

Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***

Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***

Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут ***или***

Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***

Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5—7 сут, затем назначают пероральные ЛС ***или***

Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Длительность терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением здоровья матери.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на **местные анестетики и антибиотики.**

Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка величины кровопотери.

Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

Разрывы промежности

Указатель описаний ЛС

Эпидемиология

Число разрывов промежности в настоящее время относительно невелико и составляет 10—12% благодаря широкому использованию профилактического рассечения промежности.

Классификация

Различают **самопроизвольные** и **насильственные** разрывы промежности. **По глубине повреждения разрывы делятся на 4 степени:**

- **I** — разрывы задней спайки (небольшой участок кожи промежности и стенки влагалища), мышцы промежности остаются неповрежденными;
- **II** — повреждение кожи промежности, стенок влагалища и мышц промежности, кроме наружного сфинктера прямой кишки;
- **III** — глубокие повреждения с вовлечением наружного сфинктера прямой кишки;
- **IV** — глубокие повреждения с вовлечением наружного сфинктера и части прямой кишки.

Выделяют центральный разрыв промежности, при котором плод рождается через отверстие, образовавшееся в центре промежности. При этом остаются сохраненными задняя спайка и сфинктер прямой кишки.

Этиология и патогенез

См. подглаву «Разрывы вульвы».

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические признаки угрожающего разрыва промежности: выпячивание промежности, цианоз, отек, побледнение. Основным клиническим признаком разрыва промежности является кровотечение.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностику разрывов промежности осуществляют при осмотре родовых путей в первые часы после родов.

Дифференциальн

Дифференциальны
с другими травмами

Клинические ре

Оперативное ле
Лечение разрывов
в восстановлении
денных тканей пу
(викрил, дексон, м
ный кетгут) непоср
дения последа. С
производят на оп
местной инфильтр
дуральной анестез
водилась во время

Профилактика
осложнений
С целью профила
осложнений прим
ную терапию:

Амоксициллин
1,2 г 4 р сут
Ампициллин в
7 сут **или**
Ампициллин/
1 г 4 р/сут
Цефазолин в/в
7 сут **или**
Цефотаксим в
3–4 р/сут

Противоанеми
В случае развити
тивоанемические
Железа (III) гид
внутрь 1 т
ность тера
дуально **или**
Железа (III) гид
в/м 2 мл 1
назначают
Железа сульфа
та внутрь
лезо) 2 - 3 р
рапии опре

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с другими травмами родовых путей.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Лечение разрывов промежности состоит в восстановлении целостности поврежденных тканей путем наложения швов (викрил, дексон, монокрил, хромированный кетгут) непосредственно после рождения последа. Операцию зашивания производят на операционном столе под местной инфильтрационной, в/в или эпидуральной анестезией, если таковая проводилась во время родов.

Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут **или**
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или**
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или**
Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут **или**
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**
Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5—7 сут, затем назначают пероральные ЛС **или**
Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Длительность противоанемической терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

Профилактика разрывов промежности

Профилактика разрывов промежности включает:

- квалифицированное оказание акушерского пособия;
- своевременное рассечение промежности;
- бережное проведение влагалищных родоразрешающих операций (акушерские щипцы, вакуум-экстрактор).

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением здоровья матери.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на **местные анестетики и антибиотики**.

Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка тяжести повреждения и величины кровопотери.

Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

5—1702

Разрывы шейки матки

Указатель описаний ЛС

Разрывы шейки матки — разрывы по направлению от наружного зева к внутреннему.

Эпидемиология

Разрывы шейки матки встречаются в 6—15% родов.

Классификация

- **I степень** — разрыв шейки матки с 1 или 2 сторон длиной не более 2 см.
- **II степень** — разрыв шейки матки с 1 или 2 сторон длиной более 2 см, но на 1 см не доходящий до свода влагалища.
- **III степень** — разрыв шейки матки с 1 или 2 сторон, доходящий до свода влагалища или переходящий на него.

Этиология и патогенез

См. подглаву «Разрывы вульвы».

Клинические признаки и симптомы

Сопровождаются кровотечением различной интенсивности. При повреждении нисходящей шеечной ветви маточной артерии кровотечение бывает обильным. Кровь вытекает постоянно алой струйкой при отделившемся последе и хорошо сократившейся матке.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для установления диагноза проводят осмотр всех краев шейки матки с помощью влагалищных зеркал и абортцангов всем родильницам в первые 2 ч после родов, а при кровотечении — сразу после отделения последа.

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать от кровотечения, связанного с нарушением отделения последа, коагулопатического и гипотонического кровотечения, разрыва варикозно расширенных вен влагалища.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Сразу после осмотра шейки матки и обнаружения травмы на разрывы шейки матки необходимо наложить двухрядные швы. Путем наложения первого этажа швов восстанавливают целостность слизистой оболочки и мышечного слоя цервикального канала. Второй ряд швов накладывают на слизистую оболочку влагалищной части шейки матки и оставшуюся часть глубжележащего мышечного слоя.

Разрыв шейки матки III степени является показанием к ручному обследованию стенок полости матки для исключения разрыва нижнего сегмента матки.

Профилактика инфекционных осложнений

Применяют **антибактериальную терапию**:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5—7 сут, затем назначают пероральные ЛС ***или***
Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Длительность терапии зависит от величины кровопотери, устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

Профилактика разрывов шейки матки

Состоит в рациональном ведении родов:

- применение спазмолитических ЛС;
- адекватное обезболивание;
- недопущение преждевременных потуг;
- своевременная диагностика ущемления шейки матки;
- бережное проведение влагалищных родоразрешающих операций (акушерские щипцы, вакуум-экстрактор);
- осторожное использование утеротонических средств;
- запрещение пальцевого расширения шейки матки.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением здоровья матери.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на **местные анестетики** и **антибиотики**.

Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка тяжести повреждения и величины кровопотери.

Прогноз

При своевременном и адекватном хирургическом восстановлении повреждений родовых путей и при соответствующем ведении послеродового периода прогноз благоприятный.

Разрывы матки

Указатель описаний ЛС

Разрывы матки — нарушение целостности стенок матки во время беременности или в родах.

Эпидемиология

Разрывы матки составляют 0,05—0,1% от общего числа родов и чаще встречаются у многорожавших. Во время беременности разрывы матки возникают значительно реже, чем в родах, и составляют 9,1%.

Классификация

По времени происхождения:
- во время беременности;
- во время родов.

По патогенетическому признаку выделяют:
- самопроизвольные разрывы матки:
  - — механические;
  - — гистопатические;
  - — механогистопатические;
- насильственные разрывы матки:
  - — травматические;
  - — смешанные.

По клиническому течению различают:
- угрожающий разрыв;
- начавшийся разрыв;
- совершившийся разрыв.

По характеру повреждения выделяют:
- трещину (надрыв);
- неполный разрыв;
- полный разрыв.

По локализации различают:
- разрыв в дне матки;
- разрыв в теле матки;
- разрыв в нижнем сегменте;
- отрыв матки от сводов влагалища.

Этиология и патогенез

К разрыву матки могут привести следующие **причины**:
- перерастяжение нижнего сегмента матки вследствие узкого таза, крупного плода, неправильного положения плода (поперечное, косое) или вставления головки (лобное, лицевое), гидроцефалии, опухолей родовых путей (миома матки);

- затяжные роды;
- рубцы на матке после ранее проведенных хирургических вмешательств (перфорация матки, энуклеация фиброматозных узлов, кесарево сечение, особенно корпоральное).

Разрыв матки возникает при одновременном существовании патологических процессов в матке и каких-либо затруднений изгнания плода. Патологические изменения в стенке матки являются предрасполагающими, а механические — непосредственно воздействующими факторами. При наличии препятствий для изгнания плода развивается бурная родовая деятельность, верхний сегмент матки все больше сокращается, плод постепенно перемещается в тонкостенный, растянутый нижний сегмент матки. При продолжающейся родовой деятельности перерастяжение и истончение нижнего сегмента достигают наивысшего предела, и происходит его разрыв.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина угрожающего разрыва матки характеризуется:

- родовая деятельность сильная, схватки резко болезненны, иногда приобретают судорожный характер;
- нижний сегмент матки перерастянут, истончен, болезненный при пальпации;
- пограничное кольцо поднимается высоко, доходит до уровня пупка, располагается косо;
- круглые связки матки напряжены и болезненны;
- отек краев шейки матки, распространяющийся на влагалище и промежность;
- затрудненное мочеиспускание из-за сдавливания мочевого пузыря и уретры между головкой и костями таза.

При начавшемся, но не завершившемся разрыве к перечисленным признакам присоединяются следующие:

- сукровичные выделения из половых путей;
- возбужденное состояние роженицы (чувство страха, жалобы на сильные боли, др.);
- примесь крови в моче;
- ухудшение состояния плода (учащение или урежение сердцебиения, повышение двигательной активности).

Клиническая картина **угрожающего и начавшегося разрыва матки** при патологических изменениях ее стенки отличается тем, что бурная родовая деятельность отсутствует. Схватки частые, болезненные, но не очень сильные. Имеются все перечисленные симптомы, но они менее отчетливо выражены.

Клиническая картина **совершившегося разрыва матки** характеризуется следующими признаками:

- в момент разрыва возникает чрезвычайно острая боль в животе;
- сразу после разрыва родовая деятельность полностью прекращается;
- возникает тяжелое состояние, связанное с шоком и нарастающей кровопотерей, кожа и слизистые оболочки бледнеют, черты лица заостряются, пульс становится частым и малым, АД падает, нередко наблюдаются тошнота и рвота;
- при разрыве матки плод полностью или частично выходит в брюшную полость, поэтому при пальпации части плода отчетливо определяются непосредственно под брюшной стенкой; рядом с плодом прощупывается сократившееся тело матки; сердцебиение плода не прослушивается;
- наружное кровотечение обычно незначительное; кровь изливается в брюшную полость.

При наличии неполноценного рубца и других патологических процессов в стенке матки разрыв может произойти постепенно, путем расползания тканей, поэтому острая, внезапная боль может отсутствовать и схватки прекращаются постепенно. Все другие признаки разрыва матки выражены отчетливо.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании клинической картины заболевания и данных УЗИ.

Дифференциальный диагноз

Начавшийся разрыв матки следует дифференцировать от преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, от внутрибрюшного кровотечения, связанного с разрывом органов брюшной полости.

Симптомы угрожающего разрыва матки следует дифференцировать от картины острого аппендицита. При аппендиците язык обложен белым налетом, выявляется выраженный лейкоцитоз, боли внизу живота справа, симптомы раздражения брюшины.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Лечение при **угрожающем разрыве матки** состоит в срочном родоразрешении путем кесарева сечения.

Лечение **начавшегося** или **совершившегося разрыва матки** состоит в срочной лапаротомии. После извлечения плода и последа удаляют кровь, излившуюся в брюшную полость, и проводят надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки. Иногда, если позволяет клиническая ситуация, матку не удаляют, а только зашивают разрыв.

Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут **или**
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или**
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут **или**
Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут **или**
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические ЛС:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально
или
Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5—7 сут, затем назначают пероральные ЛС
или
Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Длительность противоанемической терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

Терапия утеротониками

Проводят также противошоковую терапию и терапию утеротониками:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 2 мл, однократно

\+

Окситоцин в/в капельно 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением жизни и здоровья матери и плода.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции на **местные анестетики и антибиотики**.

Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка тяжести повреждения и кровопотери.

Прогноз

Разрывы матки являются серьезной угрозой для жизни матери и плода.

Выворот матки

Указатель описаний ЛС

Выворот матки — травма, при которой дно матки образует воронку, выпуклая кривизна ее обращена в полость матки, а вогнутая — в брюшную полость.

Вывернутая матка находится во влагалище или за пределами половой щели.

Классификация

Выворот матки может быть:

- **частичным** — если вывернуто только тело или только ее верхняя часть;
- **полным** — если матка целиком вывернута наружу.

Этиология и патогенез

К вывороту матки могут приводить ее гипотония, слабость связочного аппарата матки, чрезмерное потягивание за пуповину при неотделившемся последе, когда плацента расположена у дна матки.

Выворот матки происходит при расслаблении ее стенок и широко раскрытом маточном зеве, если имеется сильное давление на матку сверху (выжимание последа, резкое повышение внутрибрюшного давления при кашле и др.) или приложение силы снизу (потягивание за пуповину при неотделившейся плаценте).

Клинические признаки и симптомы

Выворот матки сопровождается острой болью в животе, явлениями шока и кровотечением. Из половой щели показывается вывернутая матка. При пальпации в области обычного ее расположения определяется воронкообразное углубление.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика выворота матки не представляет сложностей: диагноз может быть поставлен исключительно на основании клинической картины заболевания.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими травмами родовых путей и опущением матки.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Вправление вывернутой матки под глубоким наркозом; тампонада влагалища стерильным бинтом после удавшегося вправления. При безуспешности ручного вправления матки — применение хирургических методов лечения.

Профилактика инфекционных осложнений

С целью профилактики инфекционных осложнений применяют антибактериальную терапию:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, 5—7 сут, затем назначают пероральные ЛС ***или***
Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Длительность противоанемической терапии зависит от величины кровопотери и устанавливается индивидуально под контролем анализов крови.

Терапия утеротониками

Проводят также противошоковые мероприятия и терапию утеротоническими средствами:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 2 мл, однократно

\+

Окситоцин в/в капельно 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется сохранением жизни и здоровья матери и плода.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Аллергические реакции.

Ошибки и необоснованные назначения

Недооценка тяжести повреждения и величины кровопотери.

Прогноз

Выворот матки является серьезной угрозой для жизни матери и плода.

Повреждения лобкового симфиза (лонного сочленения)

Указатель описаний ЛС

Повреждением лобкового симфиза (лонного сочленения) считается расхождение лонных костей более чем на 0,5 см.

Классификация

Выделяют **расхождение** и **разрыв лонного сочленения**.

Этиология и патогенез

К повреждению лонного сочленения могут приводить узкий таз, крупный плод, наложение акушерских щипцов, извлечение плода за тазовый конец, плодоразрушающие операции.

Во время беременности иногда происходит чрезмерное размягчение сочленений таза вследствие усиленного кровенаполнения и серозного пропитывания хрящей и связок, и оперативные вмешательства или чрезмерное давление головки плода на костное кольцо таза приводят к расхождению или разрыву лонного сочленения.

Клинические признаки и симптомы

О повреждении лонного сочленения можно сделать предположение при жалобах пациентки на боль в области лона, которая усиливается при движении ногами, особенно при разведении ног, согнутых в коленных и тазобедренных суставах.

При пальпации в области лона определяются отечность, болезненность и углубление между разошедшимися концами.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливается на основании клинической картины.

Для уточнения диагноза проводят рентгенографию костей таза или магнитно-резонансную томографию.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с угрозой преждевременных родов, начавшимися родами, остеохондрозом.

Клинические рекомендации

Постельный режим в течение 3—5 недель в положении на спине, перекрестное бинтование в области таза.

Профилактика инфекционных осложнений

Применяют **антибактериальную терапию**:

Амоксициллин клавуланат в/в или в/м 1,2 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***
Цефазолин в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

Кроме того, назначают препараты кальция, витамины.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают на основании восстановления целостности тазового кольца.

Послеродовые свищи

Классификация

По причине возникновения свищи разделяют на:
- самопроизвольные;
- насильственные.

По локализации выделяют следующие виды свищей
- пузырно-влагалищные;
- маточно-влагалищные;
- мочеточниково-влагалищные;
- кишечно-влагалищные.

Этиология и патогенез

К возникновению свищей могут приводить:
- повреждение влагалища, мочевых путей или прямой кишки при родоразрешающих операциях;
- узкий таз;
- аномалии вставления или предлежания;
- крупный плод;
- затяжные роды.

Свищи образуются вследствие сдавления, некроза и последующего отторжения участков тканей мочевых путей, влагалища, прямой кишки. Некротические участки отторгаются на 5—7-й день после родов.

Клинические признаки и симптомы

Недержание и отхождение мочи через влагалище при мочеполовых свищах, выход через влагалище газов и кала при кишечно-влагалищных свищах.

На угрозу возникновения свища указывает наличие примеси крови в моче.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз мочеполовых и кишечно-половых свищей ставят на основании клинической картины. Дополнительно для диагностики возможно проведение цистоскопии, экскреторной урографии, восходящей цистографии, ректороманоскопии, введение в мочевой пузырь метиленового синего.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика послеродовых свищей проводится с другими травмами родовых путей.

Клинические рекомендации

Лечение свищей оперативное.

Только небольшие свищи при правильном уходе иногда закрываются самопроизвольно.

Уход сводится к содержанию половых органов в чистоте, смазыванию наружных половых органов и слизистой оболочки влагалища вазелиновым маслом, эмульсией, содержащей антибактериальные средства. Если свищ самопроизвольно не закрывается, то через 3—4 месяца после родов производят пластическую операцию.

Оценка эффективности лечения

Самопроизвольное закрытие небольших свищей.

Ошибки и необоснованные назначения

Неадекватный уход при наличии небольших свищей.

Прогноз

Сомнительный.

Глава 16. Кровотечение при беременности, в родах, последовом и раннем послеродовом периодах

Среди различных акушерских осложнений, возникающих в родах и раннем послеродовом периоде, кровотечения занимают одно из ведущих мест.

Наиболее частыми причинами **кровотечения** во время **беременности и родов** является **предлежание плаценты** и **преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты**. Кровотечение во время беременности наблюдается у 2—3% женщин.

Кровотечением в последовом и раннем послеродовом периоде принято считать кровопотерю 500 мл и более.

Факторами, предрасполагающими к кровотечению в последовом и раннем послеродовом периодах, являются:

- перенесенные аборты;
- многочисленные беременности;
- рубец на матке;
- опухоли и аномалии развития матки;
- тяжелый гестоз;
- многоводие;
- многоплодная беременность;
- крупный плод;
- тяжелые экстрагенитальные заболевания матери;
- мертвый плод;
- нарушения системы свертывания крови.

Интранатальными факторами риска возникновения кровотечений являются:

- затяжные, быстрые и стремительные роды;
- оперативные роды;
- неправильное, чрезмерно активное ведение третьего периода родов (грубое использование ручных приемов).

Предлежание плаценты

Указатель описаний ЛС

Предлежание плаценты (ПП) — это неправильное прикрепление плаценты в матке, когда она расположена в области нижнего маточного сегмента над внутренним зевом, частично или полностью перекрывает его и находится ниже предлежащей части плода (т.е. на пути рождающегося плода).

Эпидемиология

Частота ПП составляет 0,2—0,6%.

Материнская смертность при ПП колеблется от 0 до 0,9%. Основная причина смерти — шок и кровотечение. Материнская заболеваемость составляет 23%. Преждевременные роды встречаются в 20% случаев. Перинатальная смертность остается высокой и варьирует от 17 до 26%. Она обусловлена недоношенностью и функциональной незрелостью плода, а также его внутриутробным страданием. Связи гибели плода с числом эпизодов кровотечений на протяжении гестации не выявлено, но имеется четкая зависимость от величины кровопотери.

Классификация

В России используется следующая классификация предлежаний плаценты:

- **центральное предлежание** — внутренний зев перекрыт плацентой, плодные оболочки при влагалищном исследовании в пределах зева не определяются;
- **боковое предлежание** — предлежат части плаценты в пределах внутреннего зева, при влагалищном исследовании определяются рядом с дольками плаценты плодные оболочки, обычно шероховатые;
- **краевое предлежание** — нижний край плаценты находится у краев внутреннего зева, в пределах зева находятся лишь плодные оболочки;
- **низкое прикрепление плаценты** — плацентарная площадка находится в нижнем сегменте матки, но нижний ее край на 7—8 см не доходит до внутреннего зева.

Зарубежные авторы обычно используют следующую классификацию:

- **полное предлежание плаценты** — внутренний зев полностью перекрыт плацентой;
- **частичное предлежание плаценты** — внутренний зев частично перекрыт плацентой;

- **краевое предлежание плаценты** — край плаценты располагается у края внутреннего зева;
- **низкое прикрепление плаценты** — плацента имплантируется в нижнем сегменте матки, но край плаценты не достигает внутреннего зева.

Этиология и патогенез

Специфическая причина ПП неизвестна. **Основной причиной** ПП считают наличие дистрофических изменений слизистой оболочки матки. При этом оплодотворенная яйцеклетка (зигота) не может имплантироваться в измененную слизистую оболочку дна и тела матки и спускается книзу.

К **предрасполагающим факторам** относятся воспалительные процессы (хронический эндометрит), большое число родов в анамнезе, перенесенные аборты, послеабортные и послеродовые септические заболевания, миома матки, деформация полости матки (рубцы после кесарева сечения и других операций, аномалии развития матки), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона, беременность после стимуляции овуляции, прием наркотиков, пожилой возраст первородящих, дисфункция яичников и коры надпочечников и др.

Предложено несколько теорий, объясняющих механизм развития ПП. Согласно одной из них, ПП возникает вследствие первичной имплантации оплодотворенного яйца в область перешейка — так называемая **первичная истмическая плацента**. Возможно возникновение и так называемой **вторичной истмической плаценты**, когда она первично формируется в теле матки, близко к перешейку, а затем распространяется и на перешеек. Значительно чаще она образуется из так называемой *placenta capsularis*. При этом сохраняется часть ворсин, расположенных в области *decidua capsularis*, в результате чего образуется не гладкий хорион, а ветвистый.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина ПП до появления кровотечения крайне скудная. Отмечаются высокое стояние предлежащей части плода, неустойчивое его положение, часто косое или поперечное положение, тазовое предлежание, часто имеются симптомы угрозы прерывания беременности, гипотрофия плода.

Основным клиническим симптомом при ПП является кровотечение. Кровотечение имеет свои особенности: отсутствие болевого синдрома — безболезненное кровотечение, частое повторное возникновение и прогрессирующая анемизация беременной. Маточное кровотечение в случае ПП наиболее часто возникает при сроке беременности 30–35 недель.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ПП основывается на клинических данных. Основным симптомом является кровотечение алой кровью.

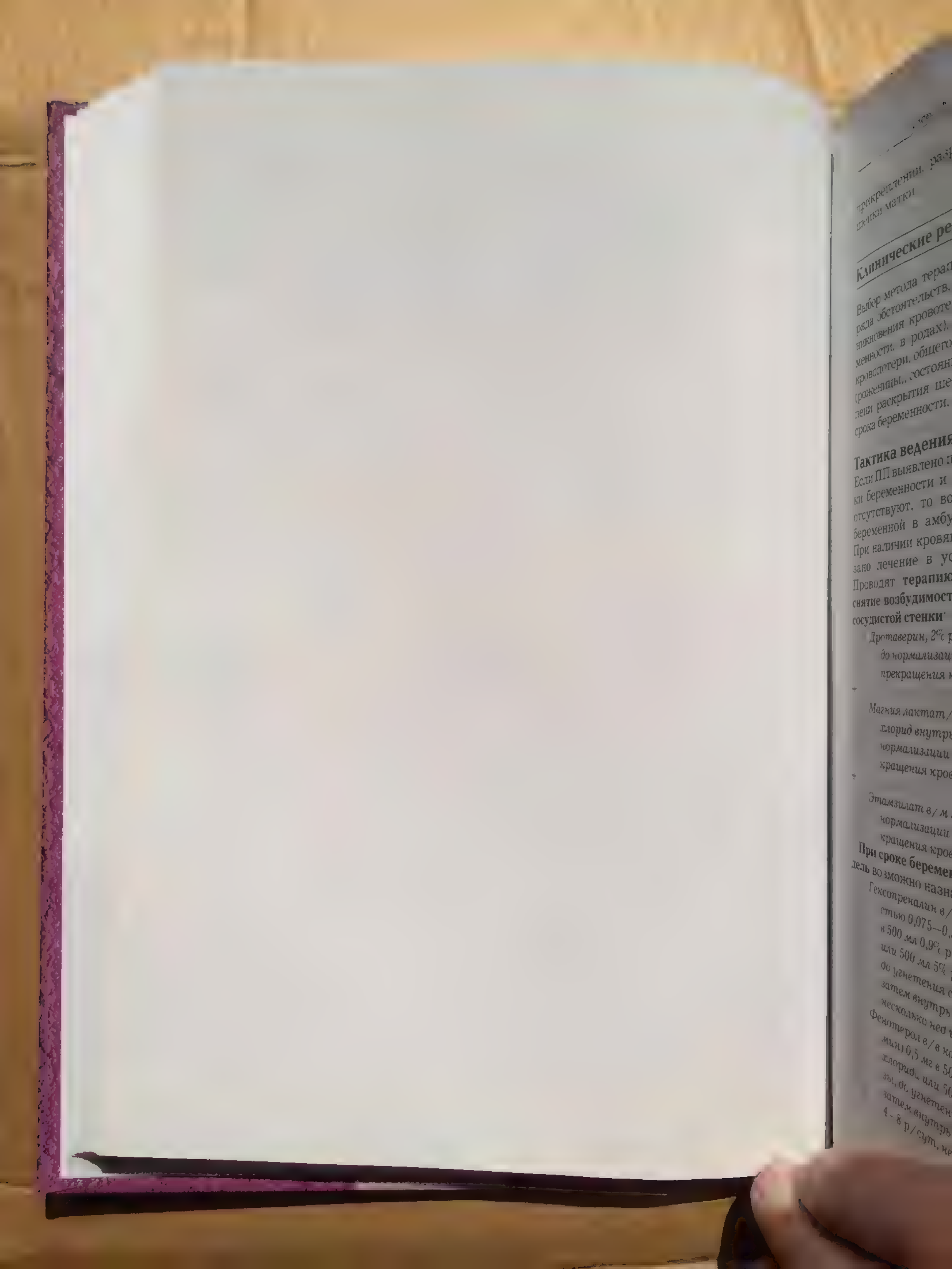
При подготовке к операции (для кесарева сечения) следует произвести осмотр шейки матки с помощью влагалищных зеркал и влагалищное исследование. При осмотре с помощью зеркал обнаруживают кровотечение из цервикального канала. При влагалищном исследовании за внутренним зевом определяют ткань плаценты, шероховатые оболочки.

Для уточнения диагноза используют УЗИ, допплерометрию, магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Часто ПП диагностируют до появления клинической картины по данным УЗИ.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ПП проводят с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, разрывом краевого синуса плаценты, разрывом пуповинных сосудов при их оболочечном



прикреплении, раз
шейки матки

Клинические ре

Выбор метода тера
ряда обстоятельств,
никновения кровоте
менности, в родах),
кровопотери, общего
(роженицы), состоян
лени раскрытия ше
срока беременности.

Тактика ведения
Если ПП выявлено п
ки беременности и
отсутствуют, то во
беременной в амбу
При наличии кровя
зано лечение в ус
Проводят терапию
снятие возбудимост
сосудистой стенки

Дротаверин, 2% р
до нормализац
прекращения

Магния лактат /
хлорид внутрь
нормализации
кращения кров

Этамзилат в/м
нормализации
кращения кро

При сроке беремен
дель возможно назн

Гексопреналин в/
стью 0,075–0,
в 500 мл 0,9% р
или 500 мл 5%
до угнетения
затем внутрь
несколько нед

Фенотерол в/в к
мин) 0,5 мг в 5
хлорида или 5
зы, до угнете
затем внутрь
4–8 р/сут, н

прикреплении, разрывом матки, эрозией шейки матки.

Клинические рекомендации

Выбор метода терапии при ПП зависит от ряда обстоятельств, в т.ч. от времени возникновения кровотечения (во время беременности, в родах), скорости и величины кровопотери, общего состояния беременной (роженицы), состояния родовых путей (степени раскрытия шейки матки), вида ПП, срока беременности, положения плода и др.

Тактика ведения беременности

Если ПП выявлено при УЗИ в ранние сроки беременности и кровяные выделения отсутствуют, то возможно наблюдение беременной в амбулаторных условиях. При наличии кровяных выделений показано лечение в условиях стационара. Проводят **терапию, направленную на снятие возбудимости матки, укрепление сосудистой стенки**:

Дротаверин, 2% р-р, в/м 2 мл 3 р/сут, до нормализации тонуса матки и прекращения кровяных выделений

\+

Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид внутрь 2 табл. 2 р/сут, до нормализации тонуса матки и прекращения кровяных выделений

\+

Этамзилат в/м 2 мл 2—3 р/сут, до нормализации тонуса матки и прекращения кровяных выделений.

При сроке беременности больше 16 недель возможно назначение токолитиков:

Гексопреналин в/в капельно (со скоростью 0,075—0,3 мкг/мин) 0,005 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 500 мл 5% р-ра декстрозы, до угнетения сокращений матки, затем внутрь 0,5 мг 4—8 р/сут, несколько нед ***или***

Фенотерол в/в капельно (15—20 капель/мин) 0,5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 500 мл 5% р-ра декстрозы, до угнетения сокращений матки, затем внутрь 5 мг 4—8 р/сут, несколько нед.

При недоношенной беременности с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома плода показано введение больших доз ГКС:

Дексаметазон в/м 4 мг 2 р/сут, 2—3 сут или внутрь 2 мг 4 р/сут в 1-е сут, затем 2 мг 3 р/сут во 2-е сут, затем 2 мг 2 р/сут на 3-и сут.

Тактика ведения родов (выбор метода родоразрешения)

При центральном, боковом и краевом ПП без кровотечения показано родоразрешение кесаревым сечением в плановом порядке при сроке 37 недель.

При выраженном кровотечении независимо от степени ПП показано родоразрешение кесаревым сечением на любом сроке беременности. Если плацента прикрепляется на передней стенке в области нижнего сегмента матки, то методом выбора является корпоральное кесарево сечение. Поперечный разрез на матке в нижнем сегменте можно использовать в том случае, если плацента локализуется на задней стенке матки.

При краевом ПП можно использовать выжидательную тактику до спонтанного начала родовой деятельности; в родах показано раннее вскрытие плодного пузыря.

При низком ПП и в отсутствие кровотечения роды обычно проводят через естественные родовые пути.

При кесаревом сечении по поводу ПП с гемостатической целью показано введение бесцитратной плазмы, при выраженной кровопотере — эритроцитарной массы; кроме того, применяют другие **гемостатические средства**:

Аминометилбензойная кислота в/в 50—100 мг или в/м 100 мг, затем доза и способ введения подбираются индивидуально по результатам терапии

\+

Апротинин в/в капельно 1 млн КИЕ[1] *или 700 000. АтрЕ*[2]*, затем*

---

[1] Калликреинкининовые ингибиторные единицы.

[2] Антитрипсиновые единицы. 1 АтрЕ = 1,33 КИЕ.

140 000. АтрЕ с интервалом в 1 ч (доза зависит от конкретного ЛС), до остановки кровотечения

\+

Кальция глюконат в/м или в/в 5—10 мл 1 р/сут, до остановки кровотечения

\+

Этамзилат в/м 250 мг 3 р/сут до остановки кровотечения.

Терапия в послеоперационном периоде

В раннем послеоперационном периоде **для профилактики кровотечения** показано введение утеротонических средств:

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 2 мл, однократно

\+

Окситоцин в/в капельно 5 ЕД в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

Ввиду значительной опасности развития гнойно-воспалительных заболеваний в послеоперационном периоде показано введение антибиотиков широкого спектра действия:

Цефазолин в/м 1 г 3—4 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефотаксим в/м 1 г 3—4 р/сут, 5—7 сут.

Оценка эффективности лечения

Лечение эффективно в случае, если удалось остановить кровотечение, а также сохранить жизнь и здоровье матери и плода.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Кровотечение при ПП требует неотложной помощи, все действия необходимо производить быстро и четко.

При позднем начале лечения и проведении неадекватной гемостатической и кровезамещающей терапии велика опасность развития ДВС-синдрома, что увеличивает опасность для жизни матери и плода.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее часто встречается неадекватная гемостатическая и кровезамещающая терапия.

Прогноз

Прогноз зависит от срока беременности и своевременности оказания помощи.

При проведении кесарева сечения у женщин с ПП отмечается повышенная кровопотеря.

Вследствие недостаточного развития децидуальной оболочки в области нижнего сегмента матки часто возникает плотное прикрепление, а иногда и истинное приращение предлежащей плаценты.

У женщин с истинным приращением плаценты показано удаление матки.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Указатель описаний ЛС

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — состояние, при котором плацента отслаивается во время беременности или в родах до рождения плода.

Данная патология опасна для здоровья, а иногда и для жизни женщины и особенно плода.

Эпидемиология

Частота ПОНРП колеблется от 0,4 до 1,4%.

Материнская смертность при ПОНРП колеблется от 1,6 до 15,6%. Основными причинами гибели являются шок и кровотечение.

Перинатальная смертность при отслойке плаценты колеблется от 20 до 35% и обусловлена внутриутробной гипоксией и «незрелостью» плода.

Классификация

Единой классификации ПОНРП нет.

При отслойке нормально расположенной плаценты различают:

- отслойку с наружным, или видимым, кровотечением;
- отслойку с внутренним, или скрытым, кровотечением;
- отслойку с комбинированным, или смешанным, кровотечением.

Выделяют **частичную** (прогрессирующую или непрогрессирующую) и **полную** отслойку нормально расположенной плаценты.

По степени тяжести клинической картины различают **легкую, средней тяжести** и **тяжелую** формы ПОНРП.

Этиология и патогенез

Непосредственная причина отслойки плаценты неизвестна. **Факторами риска** ПОНРП являются гипертоническая болезнь, гестоз, пиелонефрит, аллергические состояния, заболевания крови (тромбоцитопения), юный и пожилой возраст первородящих, большое количество родов в анамнезе, аномалии развития

и опухоли матки, многоводие, аутоиммунные состояния, курение, употребление кокаина, алкоголя, наличие короткой пуповины. Отслойка плаценты может произойти в результате наружного поворота плода, амниоцентеза и др.

По мнению разных авторов, ведущим патогенетическим фактором ПОНРП является диссеменированное внутрисосудистое свертывание крови.

Отслойка плаценты начинается с геморрагии в отпадающую оболочку матки *(decidua)*. Затем в децидуальной ткани образуется гематома, которая ведет к отслойке, сдавлению и деструкции плаценты, прилегающей к этому участку, что влечет за собой дальнейшее распространение гематомы и появление наружного кровотечения. В некоторых случаях кровь проникает в толщу миометрия, достигая серозной оболочки. Такое патологическое состояние называют **маточно-плацентарной апоплексией, или маткой Кувелера**.

Клинические признаки и симптомы

Основными симптомами отслойки плаценты являются кровотечение и боль разной степени выраженности.

Незначительная отслойка часто никак не проявляется и распознается только при осмотре материнской поверхности плаценты после ее рождения (обнаруживаются небольшие сгустки крови).

При внутреннем кровотечении (ретроплацентарная гематома) основными симптомами являются боль и гипоксия плода. Боль при отслойке плаценты обусловлена растяжением, а также имбибицией стенки матки кровью, раздражением брюшины. Иногда боли настолько сильные, что сравнимы только с болями перед разрывом матки или при разрыве трубы при внематочной беременности.

При пальпации живота отмечается резкая болезненность, контуры матки сохранены, но часто можно заметить изменение формы и размера матки. Нередко определяются локальная выпуклость и напряженность над местом отслойки плаценты при ее локализации на передней стенке матки.

Из-за болезненности часто не удается пальпировать плод. Двигательная активность плода повышена или ослаблена. Сердцебиение плода определяется как учащенное или уреженное и нередко совсем не выслушивается.

При большой потере крови отмечаются резкие боли в животе различной степени выраженности, явления шока. В развитии шока при отслойке плаценты кроме величины кровопотери важную роль играет поступление тромбопластина из децидуальной оболочки и плаценты в кровоток матери на месте отслойки плаценты, что вызывает внутрисосудистое свертывание и острое развитие легочного сердца *(cor pulmonale)*.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

О незначительной отслойке нормально расположенной плаценты во время беременности, сопровождающейся невыраженной болью в области матки в отсутствие наружного кровотечения, без специальных методов исследования (УЗИ, МРТ) можно только сделать предположение. Окончательный диагноз устанавливают после родов, когда на материнской поверхности плаценты обнаруживают вдавление и сгустки крови.

При выраженной клинической картине отслойки плаценты диагноз устанавливают на основании данных анамнеза (внезапность заболевания, резкая боль в области матки, наличие гестоза и пр.) и данных объективного исследования. Матка напряжена, плотной консистенции, асимметричная и резко болезненная на определенном участке. Мелкие части плода не определяются. При аускультации отмечается тахикардия или брадикардия у плода. Кровяные выделения из половых путей в начале заболевания обычно отсутствуют. При влагалищном исследовании часто определяются кровяные выделения (яркие или темные) из половых путей.

Часто наблюдаются изменения гемостазиограммы (снижение уровня антитромбина III, повышение концентрации продуктов деградации фибриногена и др.).

Существенную помощь в диагностике ПОНРП, особенно при скрытом кровотечении, оказывает УЗИ, при котором определяют место отслойки плаценты, размеры ретроплацентарной гематомы, ее структуру. При краевой отслойке плаценты с наружным кровотечением при УЗИ отслойку можно не обнаружить; при этом руководствуются клиническими данными.

Дифференциальный диагноз

При неярко выраженной клинической картине отслойки плаценты диагноз устанавливают путем исключения других заболеваний. ПОНРП необходимо дифференцировать от ее предлежания, разрыва краевого синуса плаценты, разрыва сосудов пуповины при плевистом прикреплении, разрыва матки и др.

При осмотре влагалища и шейки матки с помощью зеркал можно легко исключить заболевания, вызывающие кровотечения во время беременности и родов (разрыв варикозно расширенных вен влагалища, рак шейки матки и др.).

Клинические рекомендации

Терапия ПОНРП должна быть направлена на лечение заболевания, послужившего причиной отслойки (артериальная гипертония, гестоз и др.), снятие тонуса матки, коррекцию гемостаза, борьбу с анемией и шоком.

Выбор метода терапии ПОНРП зависит от массивности и величины кровопотери, общего состояния беременной (роженицы), состояния плода, времени возникновения кровотечения (во время беременности, в родах), вида кровотечения (скрытое, наружное), состояния родовых путей (степень раскрытия шейки матки), состояния гемостаза и др.

Основными показателями в выборе метода лечения при преждевременной отслойке плаценты являются выраженность кровотечения, а также состояние матери и плода.

Тактика ведения беременности

При отслойке плаценты во время беременности при сроке до 34—35 недель, если состояние беременной и плода значительно не страдает, нет наружного и внутреннего кровотечения, возможно проведение консервативного лечения, которое включает постельный режим, ультразвуковой контроль, контроль состояния свертывающей системы крови, назначение спазмолитических, гемостатических средств:

Дротаверин, 2% р-р, в/м или в/в 2—4 мл 2—3 р/сут, до нормализации тонуса матки

\+

Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид внутрь 2 табл. 2 р/сут, длительно

\+

Этамзилат, 12,5% р-р, в/в или в/м 2—4 мл, однократно, затем 2 мл через каждые 4—6 ч, до прекращения кровяных выделений.

Назначают также поливитамины, препараты железа, антигеморрагические средства.

При отслойке плаценты нельзя использовать β-миметики!

Тактика ведения родов (выбор метода родоразрешения)

При выраженной клинической картине отслойки плаценты во время беременности (кровотечение, подозрение на маточно-плацентарную апоплексию, резко выраженный болевой синдром, гипоксия плода) показано родоразрешение путем кесарева сечения.

При наличии матки Кувелера после кесарева сечения показана экстирпация матки без придатков в связи с опасностью кровотечения в послеоперационном периоде вследствие коагулопатии и гипотонии матки.

Если беременная находится в первом периоде родов, выраженное кровотечение отсутствует, состояние женщины и плода

удовлетворительное, то показано вскрытие плодного пузыря. Роды следует вести под постоянным мониторным контролем. Не рекомендуется с целью усиления родовой деятельности использовать окситоцин.

Если в процессе родов усиливается кровотечение, отмечаются признаки страдания матери и плода и нет условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути, то показано родоразрешение путем кесарева сечения.

Во втором периоде родов основным признаком отслойки плаценты является острая гипоксия плода. При наличии условий показано срочное родоразрешение путем наложения акушерских щипцов или вакуум-экстрактора, а при тазовом предлежании плода — его экстракция.

При ведении родов через естественные родовые пути с профилактической целью показано введение утеротонических средств в последовом и раннем послеродовом периодах.

Во время кесарева сечения по поводу ПОНРП, особенно при наличии изо- и гипокоагуляции, с гемостатической целью показано введение бесцитратной плазмы. При выраженной кровопотере показана трансфузия эритроцитарной массы, а также кровезамещающих растворов.

Терапия в послеродовом периоде

При кровотечении после родов через естественные родовые пути, обусловленном нарушением свертываемости крови и нарушением сократительной способности матки, показано введение утеротонических средств:

Динопрост в/в капельно или в шейку матки 5 ЕД, однократно **или**
Окситоцин 5—10 ЕД в/в капельно или в шейку матки, однократно

\+

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в капельно 1 мл в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

Для остановки коагулопатического кровотечения вводят:

Аминометилбензойная кислота в/в 50—100 мг или в/м 100 мг, затем дозы подбираются индивидуально

\+

Апротинин в/в капельно 50 000—100 000 ЕД до 5 р/сут или 25 000 ЕД 3 р/сут (в зависимости от конкретного ЛС)

\+

Гидроксиэтилкрахмал

\+

Криопреципитат

\+

Плазма бесцитратная

\+

Фибриноген в/в капельно 250—500 мл (1—2 г) 1—2 р/сут.

При тромбоцитопении показано введение тромбоцитарной массы.

Лечение продолжают до остановки кровотечения.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения заключается в снятии повышенного тонуса матки, остановке кровотечения, нормализации состояния плода.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При массивной кровопотере существует опасность развития ДВС-синдрома.

Ошибки и необоснованные назначения

При отслойке нормально расположенной плаценты противопоказано назначение β-адреномиметиков.

Прогноз

Прогноз зависит от срока беременности, сопутствующей патологии, величины отслойки плаценты и своевременности оказания помощи.

Кровотечение в последовом периоде

Указатель описаний ЛС

Кровотечение в последовом периоде — это кровотечение до рождения последа.

Эпидемиология

Частота кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах колеблется от 2,5 до 8%. В 20—45% случаев акушерские кровотечения являются причиной гибели женщин.

Классификация

Кровопотерю в последовом и раннем послеродовом периодах можно подразделить на:

- **физиологическую** — до 10% ОЦК (менее 0,5% массы тела), т.е. менее 500 мл;
- **патологическую** — превышающую 10% ОЦК (более 0,5% массы тела), т.е. 500 мл и более;
- **массивную** — превышающую 25—30% ОЦК (более 1% массы тела), т.е. 1000 мл и более.

Этиология и патогенез

Кровотечение в последовом периоде может быть обусловлено нарушением отделения плаценты, частичным плотным прикреплением или истинным приращением плаценты, нарушением выделения последа, вызванным гипотонией матки или ущемлением последа вследствие спазма шейки матки, разрывами мягких родовых путей.

Клинические признаки и симптомы

Кровотечение, обусловленное нарушением отделения плаценты или частичным плотным ее прикреплением, характеризуется обильными кровяными выделениями в период, когда вся плацента находится в полости матки.

Кровотечение при разрывах мягких родовых путей характеризуется появлением ярких кровяных выделений сразу после выделения последа. Несмотря на кровотечение, матка плотная, хорошо сократившаяся; введение сокращающих матку средств не прекращает и не уменьшает кровопотерю.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностику кровотечения, возникшего в результате задержки плаценты в полости матки, осуществляют с помощью наружных методов (признаки Шредера, Чукалова—Кюстнера, Альфельда, Довженко).

Диагностику кровотечения, возникшего в результате травмы мягких родовых путей, осуществляют путем осмотра наружных половых органов и исследования с помощью зеркал шейки матки и стенок влагалища.

Дифференциальный диагноз

Кровотечение, возникшее в результате разрывов шейки матки и мягких родовых путей, следует дифференцировать от кровотечений, связанных с нарушением отделения плаценты и выделения последа, частичным плотным прикреплением или приращением плаценты, гипотонией матки, нарушениями гемостаза.

Клинические рекомендации

В случае появления кровяных выделений в последовом периоде при наличии признаков полного отделения плаценты с целью ускорения выделения последа показано применение приема Абуладзе или Креде—Лазаревича.

В отсутствие признаков полного отделения плаценты и кровопотери, достигающей 250—300 мл, показано ручное отделение плаценты и выделение последа. После выделения последа вводят сокращающие матку средства, проводят инфузионную терапию и возмещение кровопотери. Показано введение антибиотиков.

При истинном приращении плаценты ручное отделение неэффективно. Необходимо произвести лапаротомию, надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки в зависимости от места локализации плаценты.

Общие принципы ведения родов:

- коррекция гемодинамических нарушений;
- устранение источника кровотечения путем ампутации или экстирпации матки;
- купирование коагулопатии/кровотечения;
- заместительная терапия факторами свертывания крови и их ингибиторами.

Профилактика кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах включает в себя:

- своевременное лечение воспалительных заболеваний, борьбу с искусственными абортами и невынашиванием;
- рациональное ведение беременности, профилактику гестозов и осложнений беременности;
- правильную оценку акушерской ситуации в родах, оптимальную регуляцию родовой деятельности, обезболивание родов и своевременное решение вопроса об оперативном родоразрешении;
- рациональное ведение последового и раннего послеродового периодов, профилактическое введение медикаментозных средств, вызывающих сокращение матки, в конце периода изгнания, в последовом и раннем послеродовом периодах;
- после рождения ребенка обязательными являются опорожнение мочевого пузыря, лед на нижние отделы живота после рождения последа, периодический наружный массаж матки, тщательный учет теряемой крови и оценка общего состояния родильницы.

Лечение должно быть комплексным и заключаться в остановке кровотечения, возмещении кровопотери и терапии ее последствий, коррекции гемостаза, профилактике гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде.

Терапия утеротоническими средствами

Динопрост в/в капельно 1 мл (5 мг) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно

+

\+

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

\+

Окситоцин в/в капельно 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

Гемостатическая и кровезамещающая терапия

Альбумин, 5% р-р, в/в капельно 200—400 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Аминометилбензойная кислота в/в 50—100 мг 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Апротинин в/в капельно 50 000—100 000 ЕД до 5 р/сут или 25 000 ЕД 3 р/сут (в зависимости от конкретного ЛС), длительность терапии определяют индивидуально

\+

Гидроксиэтилкрахмал, 6% или 10% р-р, в/в капельно 500 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 в/в капельно 400 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в 10 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Плазма бесцитратная в/в 250 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Транексамовая кислота в/в 500 мг 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Этамзилат, 0,125% р-р, в/в 2—4 мл 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

По показаниям применяют эритроцитарную и тромбоцитарную массу.

Гемостатическую терапию проводят до остановки кровотечения.

Антибактериальная терапия

Для профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений при кровотечении в последовом периоде назначают антибактериальные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат в/м 1/0,2 г 3 р/сут, 7 сут ***или***

Ампициллин в/м 0,25—0,5 г 4 р/сут, 7 сут ***или***

Ампициллин/оксациллин в/м 1 г 4 р/сут, 7 сут ***или***

Гентамицин в/м 80 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***

Линкомицин в/м 0,6 г 2 р/сут, 7 сут ***или***

Метронидазол, 0,5% р-р, в/в капельно 100 мл 2 р/сут, 7 сут ***или***

Цефазолин в/м 1 г 3—4 р/сут, 7 сут.

Противоанемическая терапия

В случае развития анемии назначают противоанемические средства:

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***

Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***

Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

6—1702

Оценка эффективности лечения

Лечение является эффективным при остановке кровотечения и сохранении жизни и здоровья матери и плода.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При большой кровопотере существует опасность развития ДВС-синдрома.

Ошибки и необоснованные назначения

Необходимо проводить адекватную кровезамещающую и противоанемическую терапию.

Прогноз

Прогноз зависит от величины кровопотери и сопутствующей патологии.

Кровотечение в раннем послеродовом периоде

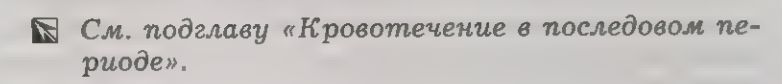
Указатель описаний ЛС

Кровотечение в раннем послеродовом периоде — это кровотечение, возникшее в первые 2 ч после родов.

Гипотония матки — слабость сократительной способности матки и недостаточный ее тонус.

Атония матки — полная потеря тонуса и сократительной способности матки, которая не отвечает на медикаментозную и другую стимуляцию.

Эпидемиология



См. подглаву «Кровотечение в последовом периоде».

Классификация

См. подглаву «Кровотечение в последовом периоде».

Этиология и патогенез

Кровотечение в раннем послеродовом периоде может быть обусловлено задержкой частей плаценты в полости матки, гипо- и атонией матки, нарушением свертывающей системы крови, разрывом матки.

Причинами гипо- и атонических кровотечений являются нарушения сократительной способности миометрия вследствие родов (гестозы, соматические заболевания, эндокринопатии, рубцовые изменения миометрия и др.).

Причинами кровотечения при нарушениях системы гемостаза могут быть как имеющиеся до беременности врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза (тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Виллебранда, ангиогемофилия), так и различные виды акушерской патологии, способствующие развитию ДВС-синдрома и возникновению кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде. В основе развития нарушений свертывания крови тромбогеморраги-

ческого характера лежат процессы патологической активации внутрисосудистого свертывания крови.

Клинические признаки и симптомы

Кровотечение, обусловленное задержкой частей плаценты, характеризуется обильными кровяными выделениями со сгустками, большими размерами послеродовой матки, периодическими ее расслаблениями и обильными выделениями крови из половых путей.

При гипотонии матки кровотечение характеризуется волнообразностью. Кровь выделяется порциями в виде сгустков. Матка дряблая, сокращения ее редкие, короткие. В полости накапливаются сгустки крови, вследствие чего матка увеличивается, теряет нормальный тонус и сократительную способность, но все же отвечает на обычные раздражители сокращениями.

Сравнительно небольшие размеры дробной кровопотери (150—300 мл) обеспечивают временную адаптацию родильницы к развивающейся гиповолемии. АД остается в пределах нормальных значений. Отмечается бледность кожных покровов, нарастающая тахикардия.

При недостаточном лечении в раннем начальном периоде гипотонии матки тяжесть нарушений ее сократительной функции прогрессирует, лечебные мероприятия становятся менее эффективными, объем кровопотери возрастает, нарастают симптомы шока, развивается ДВС-синдром.

Атония матки — чрезвычайно редкое осложнение. При атонии матка полностью теряет тонус и сократительную способность. Нервно-мышечный аппарат ее не отвечает на механические, термические и фармакологические раздражители. Матка дряблая, плохо контурируется через брюшную стенку. Кровь вытекает широкой струей или выделяется большими сгустками. Общее состояние родильницы прогрессивно ухудшается. Быстро прогрессирует гиповолемия, развивается геморрагический шок, ДВС-синдром. При продолжающемся кровотечении может наступить смерть родильницы.

В практической деятельности акушера-гинеколога деление кровотечений на гипотонические и атонические носит условный характер в связи со сложностью дифференциальной диагностики.

При нарушении системы гемостаза клиническая картина характеризуется развитием коагулопатического кровотечения. В условиях глубокого дефицита факторов свертывания образование гемостатических тромбов затруднено, сгустки крови разрушаются, кровь жидкая.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При кровотечении, обусловленном задержкой частей плаценты, диагноз основывается на данных тщательного осмотра плаценты и оболочек после рождения последа. При наличии дефекта или сомнений в целости плаценты показано ручное обследование послеродовой матки и удаление задержавшихся частей плаценты.

Диагноз **гипотонического и атонического кровотечения** ставят на основании результатов физикального обследования и клинической картины.

Диагноз **коагулопатических кровотечений** основывается на показателях гемостаза (отсутствие тромбоцитов, наличие высокомолекулярных фракций продуктов деградации фибрина/фибриногена).

Дифференциальный диагноз

Кровотечение, возникшее в результате задержки частей плаценты в полости матки, следует дифференцировать с кровотечением, связанным с гипотонией и атонией матки, нарушением свертывающей системы крови, разрывом матки.

Гипотонию и атонию матки обычно дифференцируют от травматических повреждений мягких родовых путей. Сильное кровотечение при большой, расслаб-

ленной, плохо контурируемой через переднюю брюшную стенку матке свидетельствует о гипотоническом кровотечении; кровотечение при плотной, хорошо сократившейся матке указывает на повреждения мягких тканей родовых путей.

Дифференциальный диагноз при **коагулопатиях** следует проводить с маточными кровотечениями другой этиологии.

Кровотечение, обусловленное задержкой частей плаценты

При задержке в матке частей плаценты показано их удаление.

Гипотония и атония матки

При нарушении сократительной способности матки в раннем послеродовом периоде при кровопотере, превышающей 0,5% массы тела (350—400 мл), должны быть использованы все средства борьбы с этой патологией:

- опорожнение мочевого пузыря мягким катетером;
- наружный массаж матки;
- применение холода на нижние отделы живота;
- использование средств, усиливающих сокращение миометрия;
- ручное обследование стенок полости послеродовой матки;
- клеммы на параметрий по Бакшееву;
- при неэффективности проведенных мероприятий обоснованы лапаротомия и экстирпация матки.

При продолжающемся кровотечении показана эмболизация сосудов малого таза или перевязка внутренних подвздошных артерий.

Важное значение при лечении гипотонического кровотечения имеют своевременно начатая инфузионная терапия и возмещение кровопотери, применение средств, улучшающих реологические свойства крови и микроциркуляцию, предупреждающих развитие геморрагического шока и коагулопатических нарушений.

Терапия утеротоническими средствами

Динопрост в/в капельно 1 мл (5 мг) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно

\+

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 1 мл, однократно

\+

Окситоцин в/в капельно 1 мл (5 ЕД) в 500 мл 5% р-ра декстрозы или 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, однократно.

Гемостатическая и кровезамещающая терапия

Альбумин, 5% р-р, в/в капельно 200—400 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Аминометилбензойная кислота в/в 50—100 мг 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Апротинин в/в капельно 50 000—100 000 ЕД до 5 р/сут или 25 000 ЕД 3 р/сут (в зависимости от конкретного ЛС), длительность терапии определяют индивидуально

\+

Гидроксиэтилкрахмал, 6% или 10% р-р, в/в капельно 500 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 в/в капельно 400 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в 10 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Плазма бесцитратная в/в 250 мл 1—2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Транексамовая кислота в/в 500 мг 1—2 р/сут, длительность

терапии определяют индивидуально

\+

Этамзилат, 0,125% р-р, в/в 2—4 мл 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

По показаниям применяют эритроцитарную и тромбоцитарную массу.

Гемостатическую терапию проводят до остановки кровотечения.

Противоанемическая терапия

Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 1 табл. 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***

Железа (III) гидроксид полимальтозат в/м 2 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***

Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 0,05 г (в пересчете на железо) 2—3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,5—1 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

\+

Цианокобаламин в/в 100 мкг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Кровотечение вследствие коагулопатии

При коагулопатиях показана их коррекция в зависимости от имеющихся изменений.

Оценка эффективности лечения

См. подглаву «Кровотечение в последовом периоде».

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. подглаву «Кровотечение в последовом периоде».

Ошибки и необоснованные назначения

См. подглаву «Кровотечение в последовом периоде».

Прогноз

См. подглаву «Кровотечение в последовом периоде».

Глава 17. Осложнения в послеродовом периоде

Послеродовым называется период, в течение которого у родильниц заканчивается обратное развитие (инволюция) тех органов и систем, которые подверглись изменениям в связи с беременностью и родами. Обычно этот период продолжается 6—8 недель. Первые два часа после родов называют **ранним послеродовым периодом**.

Процессы, происходящие в организме женщины при неосложненном течении послеродового периода, являются физиологическими, поэтому родильницу принято считать здоровой женщиной. Однако необходимо учитывать ряд особенностей течения послеродового периода, связанных с лактацией, наличием раневой поверхности на месте плацентарной площадки, снижением защитных свойств организма матери.

В ранний послеродовой период существует угроза возникновения кровотечения из-за нарушения гемостаза в сосудах плацентарной площадки, нарушения сократительной активности матки и травматизации мягких родовых путей. В поздний послеродовой период может замедляться сокращение матки (субинволюция матки), нарушаться процесс образования и отделения молока, могут развиться гнойно-воспалительные заболевания, такие как послеродовой эндометрит, послеродовой тромбофлебит, послеродовой мастит, перитонит, сепсис или септический шок.

Для профилактики осложнений в послеродовом периоде необходимо тщательное наблюдение за роженицами, строгое соблюдение правил асептики и антисептики, раннее прикладывание к груди и соблюдение соответствующего режима дня и питания.

Гипогалактия и агалактия

Указатель описаний ЛС

Грудное молоко — идеальная пища для ребенка первого года жизни. Оно содержит все питательные вещества, необходимые ребенку, которые быстро и легко усваиваются. Его состав максимально сбалансирован, в достаточном количестве в него входят наиболее подходящие ребенку белки, лактоза и жиры, аминокислоты, витамины и минеральные вещества, ферменты, гормоны, факторы роста. Грудное молоко не только стерильно, но и обеспечивает ребенку уникальную защиту от инфекции, аллергии, а также стимулирует развитие собственной иммунной системы.

Наиболее частыми патологическими состояниями недостаточности лактационной функции женщин после родов является гипогалактия и реже — агалактия.

Гипогалактия — сниженная секреторная функция молочной железы.

Агалактия — неспособность к лактации вследствие врожденного отсутствия железистых элементов молочной железы.

Эпидемиология

Гипогалактия как самостоятельное нарушение лактации служит причиной перевода до 43% детей на искусственное вскармливание. В Москве естественное вскармливание получают 54% детей первого месяца жизни и лишь 34% детей в возрасте 3 месяцев. Гипогалактия — очень распространенная патология среди кормящих матерей. Частота ее колеблется в пределах 24—47%, а при отдельных патологиях достигает 80%. Агалактия встречается гораздо реже, и частота ее составляет 2—3%.

Классификация

Различают следующие **варианты лактации**:
- нормогалактия;
- гипергалактия;
- полигалактия;
- гипогалактия (первичная, вторичная);
- агалактия.

В зависимости от выраженности дефицита молока различают **4 степени гипогалактии**:
- 1-я — дефицит молока по отношению к потребностям ребенка не превышает 25%;
- 2-я — дефицит молока составляет 25—50%;

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Кверцетин.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Лактин.

- 3-я — дефицит молока 50—75%;
- 4-я — дефицит молока превышает 75%.

Этиология и патогенез

Причины и факторы риска развития **гипогалактии** многообразны. Чаще они связаны с заболеваниями матери («материнский» фактор).

Гипогалактия обусловлена, прежде всего, анатомическими изменениями в молочной железе вследствие гипоплазии железистой ткани молочной железы, нарушениями секреции ЛГ и ФСГ, экскреции эстрогенов и гестагенов, функции гипофиза, недостаточной выработкой пролактина.

Различают первичную и вторичную гипогалактию. **Первичная гипогалактия** вызывается нервными и гормональными расстройствами женского организма. К ним относятся заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и др.), функциональная неполноценность при инфантилизме, «семейная» гипогалактия. Первичная гипогалактия чаще возникает у женщин после кесарева сечения вследствие отсутствия родовой доминанты, большей кровопотери, позднего прикладывания к груди, а также после преждевременных родов (в этом случае играют роль сопутствующие осложнения беременности и родов и слабость сосательного рефлекса).

Вторичная гипогалактия чаще всего является следствием нерационального образа жизни, неправильной техники кормления грудью, физических и эмоциональных перегрузок. Она также может быть вызвана заболеваниями матери (кроме нейроэндокринных), осложнениями беременности, родов и послеродового периода.

Помимо перечисленных факторов, влияющих на лактацию, следует отметить и генетическую причину. Существует «семейная» особенность лактации, передающаяся по наследству от матери дочери.

В меньшей степени гипогалактия зависит от состояния ребенка — «детский» фактор. К нему относятся недостаточность сосательного рефлекса у новорожденного, что связано в первую очередь с недоношенностью, позднее прикладывание ребенка к груди, аэрофагия (объем заглатывания воздуха превышает 10% от объема желудка, наполненного молоком), аномалии развития новорожденного (дефекты неба и верхней губы), дефекты ферментной системы, которые не позволяют расщепляться компонентам грудного молока (галактоземия, фенилкетонурия).

Развитие **агалактии** связано с неспособностью к лактации вследствие врожденного отсутствия элементов молочной железы, что обусловлено генетическими факторами, нарушениями пубертатного периода, эндокринными заболеваниями, в т.ч. патологией функции гипофиза.

Клинические признаки и симптомы

При нормальной лактации **(нормогалактии)** на 2—3-и сутки после родов наблюдается равномерное нагрубание молочных желез и выделение молозива, а затем — молока. При нормогалактии молочные железы, как правило, хорошо развиты, имеют мелко- или крупносетчатый сосудистый рисунок.

Ранняя гипогалактия развивается в первые 10 дней послеродового периода.

Поздняя гипогалактия возникает спустя 10 дней после родов и более.

У родильниц при гипогалактии обычно имеется недоразвитие молочных желез, при пальпации определяется плохо развитая железистая ткань, отсутствует нагрубание, при надавливании на молочную железу плохо выделяется молоко, общее количество молока, определяемое по формуле Финкельштейна, недостаточное.

Отдельно выделяют **гипогалактические кризы**. Они возникают у большинства кормящих женщин, могут повторяться с интервалом 28—30 дней и проявляются снижением секреции молока в течение нескольких дней. Кризы имеют физиологический характер и обусловлены циклической гормональной активностью женского организма.

6*—1702

Для определения суточного количества молока, необходимого ребенку в первые 7—8 дней жизни, целесообразно использовать **формулу Финкельштейна**:

X = (70 или 80) × (N − 1), где X — суточная потребность в молоке, N — день жизни ребенка.

При массе ребенка 3200 г и меньше используется коэффициент 70, а при большей массе — 80.

Начиная со 2-й недели жизни ребенка необходимое суточное количество молока определяют **объемным методом**:

- в возрасте 2—6 недель — $^1/_5$ массы тела;
- в возрасте 1,5—4 месяца — $^1/_6$ массы тела;
- в возрасте 4—6 месяцев — $^1/_7$ массы тела.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз гипогалактии устанавливают на основании жалоб родильницы, данных осмотра и пальпации молочных желез.

Среди объективных тестов, характеризующих уровень лактации, практическую значимость имеет определение суточного количества молока, которое рассчитывают путем суммирования количества сцеженного и высосанного ребенком (контрольное взвешивание) молока.

Ряд методов ранней диагностики гипогалактии основан на определении концентрации и соотношения в крови пролактина и эстрогенов. Цитологический анализ секрета молочной железы также используют для постановки диагноза. При недостаточной лактации соматические клетки имеют меньшие размеры.

Ультразвуковое сканирование молочной железы позволяет выделять 3 вида ее строения: железистая, жировая и смешанная. При железистом типе секреция молока более выражена, при жировом типе прогноз наиболее неблагоприятный.

С целью диагностики гипогалактии используют также термографию. Основным термографическим показателем, определяющим функциональную активность молочной железы, является степень ее васкуляризации. Выделены 3 типа сосудистого рисунка: крупносетчатый, мелкосетчатый и магистральный. При крупносетчатом сосудистом рисунке прогноз для полноценной лактации наиболее благоприятный, при магистральном типе риск развития гипогалактии высокий.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику гипогалактии проводят с лактостазом и маститом.

Клинические рекомендации

Важную роль играет профилактика нарушений лактации.

В 1990 г. участниками совещания ВОЗ были выработаны **10 принципов успешного грудного вскармливания**:

- обучать весь медико-санитарный персонал необходимым навыкам для осуществления грудного вскармливания;
- информировать всех беременных о преимуществах и методах грудного вскармливания;
- помогать матерям осуществлять грудное вскармливание в первые часы после родов;
- показывать матерям, как кормить грудью и как сохранить лактацию, даже если они отделены от своих детей;
- не давать новорожденным иной пищи или питья, кроме грудного молока, за исключением строгих медицинских показаний;
- практиковать совместное пребывание матери и новорожденного;
- поощрять грудное вскармливание по требованию;
- не давать новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, никаких искусственных средств;
- поощрять создание групп поддержки грудного вскармливания.

Раннее прогнозирование гипогалактии и выделение групп риска ее развития имеет существенное значение в организации мероприятий по профилактике и коррекции.

Для нормального становления лактации в послеродовом периоде необходимо:
- ранее прикладывание к груди (в первые 2 ч после родов);
- совместное пребывание матери и ребенка, что позволяет установить психоэмоциональный контакт, а также кормление по требованию;
- психотерапия (формирование доминанты на лактацию, разъяснение преимуществ грудного вскармливания);
- обучение технологии правильного кормления и сцеживания;
- профилактика трещин и ссадин сосков;
- соблюдение режима дня и питания кормящей матери (полноценный отдых 8 ч в день, энергетическая ценность рациона должна составлять не менее 3500 ккал, в рацион необходимо включить молочные продукты, мясо, фрукты, овощи; объем жидкости должен составлять не менее 1,5 л; следует избегать острых приправ и пряностей). Пищу следует принимать 5—6 раз в день, желательно за 30 мин до кормления.

С целью стимуляции лактации широко используют комплексные гомеопатические препараты «Млекоин» и «Агнус-плюс», включающие в себя крапиву, ветренницу, баранью траву. Широко применяет также фитотерапию: смесь хмеля, крапивы, укропа, тмина, фенхеля, аниса. Смеси можно готовить самим или пользоваться готовыми фиточаями «Лактовит», «Лактогон». Иногда принимают никотиновую кислоту за 15 мин до кормления.

При недостаточной эффективности гомеопатических или растительных ЛС:

Гормональное ЛС, получаемое из передней доли гипофиза крупного и мелкого рогатого скота (стимулятор лактации), в/м 100 ЕД 1—2 р/сут, 6 сут

\+

Маточное молочко сублингвально 10 мг 3 р/сут, 10—15 сут

\+

Метоклопрамид в/м 2 мл 2—3 р/сут, 6 сут

\+

Окситоцин в/м 1 мл (5 ЕД) 2 р/сут, 6 сут

\+

3,5,7,3'4'-Пентаоксифлавон внутрь 1 табл. 3 р/сут за 30 мин до кормления, 6 сут

\+

Тиреоидин внутрь 0,025 г 3 р/сут, 7 сут.

Пациенткам с пониженным содержанием белка в сыворотке крови рекомендуются с целью коррекции гипогалактии белково-витаминные пищевые добавки «Мама Плюс», «Млечный путь», «Фемилак», «Энфи Мама».

Оценка эффективности лечения

Появление у женщины достаточного количества молока.

Прогноз

При правильной психологической подготовке родильницы прогноз благоприятный.

Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания

Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) — болезни, наблюдаемые у женщин в послеродовом периоде (от момента выделения последа до конца 6-й недели), непосредственно связанные с беременностью и родами и обусловленные инфекцией, преимущественно бактериальной.

Послеродовые ГВЗ являются одной из актуальных проблем современного акушерства. Разработка и совершенствование методов диагностики, комплексной рациональной терапии и профилактики привели в последние годы к уменьшению частоты тяжелых клинических форм послеродовой инфекции (сепсис, перитонит, гнойный мастит), снижению их удельного веса в структуре смертности беременных, рожениц и родильниц. Вместе с тем отсутствует тенденция к уменьшению частоты наиболее распространенных ГВЗ — эндометрита, раневой инфекции, пиелонефрита у беременных и родильниц.

Возросшая частота кесарева сечения у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией, индуцированной беременностью, привычным невынашиванием привела к увеличению количества осложнений послеоперационного и послеродового периодов. ГВЗ после кесарева сечения развивается в 8—10 раз чаще, чем после самопроизвольных родов.

Инфекционный процесс в матке после оперативного родоразрешения отличается тяжелым и длительным течением, может сопровождаться воспалительными изменениями швов на матке, привести к развитию перитонита или к генерализации инфекции.

Распространению инфекции способствуют хронические или острые экстрагенитальные заболевания во время беременности и в родах, инфицирование во время родового акта (затяжные роды, длительный безводный промежуток, родовой травматизм).

Основными возбудителями послеродовых ГВЗ в настоящее время являются условно-патогенные микроорганизмы — аэробные и неспорообразующие анаэробные бактерии, встречающиеся, как правило, в различных ассоциациях. Возросла роль стрептококков группы B, а также хламидий, микоплазм, вирусов и других возбудителей инфекций, передающихся половым путем, что связано с увеличением распространенности этих заболеваний.

Часто послеродовые ГВЗ являются проявлением внутрибольничной инфекции.

В настоящее время в отечественной литературе наиболее принята классификация послеродовых инфек-

ционных заболеваний Сазонова—Бартельса. Согласно этой классификации, различные формы послеродовой инфекции родовых путей рассматриваются как отдельные этапы единого динамического процесса, в котором тяжелые формы послеродовых заболеваний, как правило, развиваются из локализованных (эндометрит, раневая инфекция, мастит):

- **первый этап** — инфекция ограничена областью родовой раны: послеродовой эндометрит, послеродовая язва;
- **второй этап** — инфекция распространяется за пределы родовой раны, но остается локализованной: метрит, параметрит, ограниченный тромбофлебит (метрофлебит, тазовый тромбофлебит, тромбофлебит нижних конечностей);
- **третий этап** — дальнейшее распространение инфекции: перитонит, прогрессирующий тромбофлебит;
- **четвертый этап** — генерализация инфекции: сепсис без метастазов (септицемия), сепсис с метастазами (септикопиемия), септический шок.

Ранняя диагностика и рациональная терапия локализованных форм ГВЗ способствуют предупреждению дальнейшего их поэтапного распространения.

Послеродовой эндометрит

Указатель описаний ЛС

Послеродовой эндометрит — воспаление внутренней поверхности матки (эндометрия) с возможным вовлечением миометрия, возникшее после родов или кесарева сечения в результате присоединения инфекции.

Классификация

В настоящее время в клинической практике используется следующая классификация послеродового эндометрита:

- **по характеру родоразрешения:**
  - — эндометрит после самопроизвольных родов;
  - — эндометрит после кесарева сечения;
- **по клиническому течению:**
  - — легкая форма;
  - — средней тяжести;
  - — тяжелая форма;
- **по особенностям клинических проявлений:**
  - — классическая форма;
  - — стертая форма.

Эпидемиология

Послеродовой эндометрит — наиболее распространенная форма бактериальной инфекции в акушерстве. Частота его возникновения после самопроизвольных родов составляет 2—5%, после кесарева сечения — более 20%.

Этиология

Основными возбудителями послеродового эндометрита являются ассоциации факультативных аэробных и облигатных неклостридиальных анаэробных микроорганизмов: *Escherichia coli*, различные штаммы *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus B* spp., *Staphylococcus* spp., а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, вирусы, грибы.

Патогенез

Пути распространения инфекции при послеродовом эндометрите:

- восходящий, что связано со значительной ролью в этиологии заболевания условно-патогенных микроорганизмов, обитающих во влагалище;
- гематогенный;
- лимфогенный;
- интраамниальный, возникший вследствие применения инвазивных методов исследования (амниоскопия, амниоцентез, кордоцентез, редукция эмбрионов при многоплодной беременности).

Предпосылкой для развития послеродового эндометрита является замедленная инволюция матки, задержка лохий.

При послеродовом эндометрите отмечается угнетение Т-клеточного (Т-лимфоцитопения, снижение пролиферативной активности лимфоцитов, повышение активности Т-супрессоров) и гуморального звеньев иммунитета.

Определенную роль в патогенезе послеродового эндометрита играют изменения в системе гемостаза. При начальных формах заболевания отмечается умеренная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза, хронометрическая и структурная гиперкоагуляция. При тяжелых формах происходит интенсификация этих изменений: наблюдаются резко выраженная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, гиперфибриногенемия, повышенная функциональная активность тромбоцитов.

Клинические признаки и симптомы

Различают **3 клинические формы послеродового эндометрита**: легкую, средней тяжести и тяжелую, отличающиеся друг от друга выраженностью отдельных симптомов (лихорадка, интоксикация, локальные проявления), изменениями лабораторных показателей, продолжительностью заболевания.

Заболевание, как правило, начинается на 3—4-е сутки после родов. Отмечаются:

- повышение температуры тела до 37,5—38° С, при тяжелых формах — до 39° С с ознобом;
- субинволюция матки;
- болезненность матки при пальпации;
- изменение характера лохий (мутные, кровянисто-гнойные с неприятным запахом);
- нередко выявляется задержка лохий — лохиометра;
- при тяжелых формах заболевания — общая интоксикация.

Тяжесть заболевания, как правило, коррелирует со степенью обсемененности полости матки аэробной и анаэробной микрофлорой и составом микробных ассоциаций. Степень обсемененности содержимого матки в зависимости от тяжести клинического течения заболевания колеблется от умеренной (5×10^2—10^3 КОЕ/мл) при легкой форме до высокой (10^5—10^6 КОЕ/мл) при тяжелой форме послеродового эндометрита.

Продолжительность заболевания — 6—10 дней.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания и результатов лабораторных исследований.

Алгоритм обследования:

- общее физикальное обследование родильницы;
- измерение температуры тела;
- определение пульса и АД;
- осмотр шейки матки с помощью зеркал;
- бимануальное влагалищное исследование;
- макроскопическая оценка лохий;
- клинический анализ крови;
- гемостазиограмма;
- УЗИ матки (измерение размеров полости, выявление оболочек, сгустков крови, остатков децидуальной и плацентарной ткани, пузырьков газа, фибрина, а также воспалительных изменений послеоперационного шва на матке после кесарева сечения);
- бактериологическое исследование аспирата из полости матки (выделение и идентификация микроорганизмов, определение чувствительности к антиби-

отикам и степени микробной колонизации);
- цитологическое исследование аспирата из полости матки (в препарате содержится большое количество нейтрофилов в состоянии дегенерации и деструкции);
- морфологическое исследование биоптатов эндометрия;
- гистероскопия.

Дифференциальный диагноз

Проводят на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с лохиометрой, подапоневратической гематомой (после кесарева сечения), наиболее частыми формами гинекологической и хирургической патологии нижних отделов брюшной полости (сальпингоофорит, параметрит, перекрут ножки кисты яичника, аппендицит).

Клинические рекомендации

Основными принципами лечения послеродового эндометрита являются **рациональная антибактериальная терапия (АТ)** и **хирургическая санация полости матки** (вакуум-аспирация содержимого матки, выскабливание стенок полости матки и удаление остатков децидуальной или плацентарной ткани, промывное дренирование матки антисептическими растворами).

Антибактериальная терапия

До получения результатов бактериологического исследования проводят эмпирическую АТ, которая должна максимально воздействовать на весь спектр возможных возбудителей заболевания. При проведении АТ женщина должна временно прекратить грудное вскармливание, т.к. большинство антибиотиков в значительном количестве попадают в грудное молоко и могут вызвать сенсибилизацию или дисбактериоз у новорожденного.

АТ продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания и нормализации лабораторных показателей.

При более легком клиническом течении возможно последовательное («ступенчатое») введение антибиотиков: вначале парентеральное применение антибиотиков с последующим переходом на пероральные формы тех же ЛС.

ЛС выбора (при монотерапии):

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 3—4 сут, затем внутрь 0,375—0,625 г 3 р/сут, 3—4 сут ***или***
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5—3 г 3 р/сут, 3—4 сут, затем внутрь 0,375—0,75 г 2 р/сут, 3—4 сут ***или***
Цефоперазон в/в или в/м 2 г 2 р/сут, 5—6 сут ***или***
Цефтазидим в/в или в/м 1—2 г 2 р/сут, 5—6 сут ***или***
Цефтриаксон в/в 2 г 2 р/сут, 5—6 сут.

ЛС выбора (при комбинированной терапии):

Клиндамицин в/в или в/м 0,3—0,9 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут, 5 сут

\+

Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5 сут ***или***
Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5 сут.

Альтернативные ЛС:

Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 3—4 сут

\+

Метронидазол в/в 0,5 г 2 р/сут, 3—4 сут

\+

Цефуроксим в/в или в/м 0,75—1,5 г 3 р/сут, 3—4 сут

\+

(после окончания курса)

Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 3—4 сут

\+

Метронидазол внутрь 0,5 г 2—3 р/сут, 3—4 сут

\+

Цефуроксим аксетил внутрь 0,5 г 2 р/сут, 3—4 сут

или

Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5 сут

\+

\+
Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут, 5 сут

\+
Цефуроксим в/в 0,75 г 3 р/сут, 5 сут

или
Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 6 сут

\+
Метронидазол в/в 0,5 г 2—3 р/сут, 3 сут, затем внутрь 0,5 г 2—3 р/сут, 3 сут

или
Левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут, 3 сут, затем внутрь 0,25—0,5 г 1—2 р/сут, 3—4 сут ***или***
Офлоксацин в/в 0,1—0,2 г 2 р/сут, 3 сут, затем внутрь 0,2—0,4 г 2 р/сут, 3—4 сут ***или***
Ципрофлоксацин в/в 0,4—0,6 г 2 р/сут, 3 сут, затем внутрь 0,25—0,75 г 2 р/сут, 3—4 сут

\+
Клиндамицин в/м 0,3 г 3 р/сут, 3—4 сут ***или***
Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут, 3—4 сут ***или***
Метронидазол внутрь 0,5 г 2—3 р/сут, 3—4 сут.

При тяжелых формах применяют парентеральное введение ЛС:

Имипенем/циластатин в/в 0,5—1 г 3—4 р/сут, 5 сут ***или***
Цефоперазон/сульбактам в/в или в/м 2—4 г 2 р/сут, 5 сут.

Кроме того, применяют эфферентные методы (плазмаферез и др.).

Десенсибилизирующая терапия

В комплексной терапии послеродового эндометрита применяют **десенсибилизирующие ЛС** — блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов:

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 1 мл 2 р/сут или внутрь 0,05 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Кетотифен внутрь 0,001 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Лоратадин внутрь 0,001 г 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Мебгидролин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Прометазин в/м 2 мл 2 р/сут или внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Хифенадин внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 1 мл 2 р/сут или внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут.

Инфузионная терапия

При гипертермии и интоксикации проводят инфузионную терапию:

Гидроксиэтилкрахмал, 6—10% р-р, в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут ***или***
Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—45 000 в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 3—4 сут ***или***
Декстроза, 5% р-р, в/в капельно 400 мл 1—2 р/сут, 3—4 сут ***или***
Повидон/натрия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат в/в капельно 200—400 мл 1 р/сут, 3—4 сут ***или***
Хлорид натрия, 0,9% р-р, в/в капельно 400—800 мл 1 р/сут, 3—4 сут.

Инфузионные средства применяют в различных сочетаниях. Общий объем инфузионной терапии составляет 1,2—1,5 л/сут.

Терапия утеротониками и спазмолитиками

При субинволюции матки к АТ добавляют средства, стимулирующие мускулатуру матки, в сочетании со спазмолитиками:

Окситоцин в/м 5 ЕД 2 р/сут, 4—5 сут

\+
Дротаверин в/м 40 мг 2 р/сут, 4—5 сут.

Профилактика тромботических осложнений при гиперкоагуляции

Для этой цели назначают **антиагреганты** и **антикоагулянты**:

Ацетилсалициловая кислота внутрь 0,25 г 1 р/сут, 5 сут ***или***
Гепарин натрия п/к 5000 ЕД 3—4 р/сут, 5 сут ***или***
Далтепарин натрия п/к 5000 МЕ 2 р/сут, 5 сут ***или***
Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—45 000 в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 1—2 сут ***или***

Дипиридамол внутрь 0,25 г 2 р/сут, 4—5 сут **или**
Надропарин кальция п/к 0,5 мл 2 р/сут, 5 сут **или**
Пентоксифиллин внутрь 0,4 г 2 р/сут, 4—5 сут **или**
Эноксапарин натрия п/к 20—40 мг 1 р/сут (в зависимости от риска).

Профилактика кандидоза

Для этой цели применяют **антимикотические ЛС**.

ЛС выбора:

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г 1 р/сут, 1 сут.

Альтернативные ЛС:

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 6—7 сут.

Оценка эффективности лечения

Клиническое излечение послеродового эндометрита оценивается по прекращению симптоматики заболевания и нормализации клинико-лабораторных показателей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

- Аллергические реакции.
- Индивидуальная непереносимость ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

- Проведение АТ без выделения возбудителей инфекции и определения их чувствительности к антибиотикам (допускается начальная эмпирическая терапия).
- Одновременное назначение антибиотиков одной и той же группы с аналогичным воздействием на возбудителя.
- Недифференцированный путь введения антибиотиков при различных формах инфекционной патологии в акушерстве (назначение пероральных ЛС при начальной терапии тяжелых форм инфекции).
- Назначение антибиотиков без учета аллергологического анамнеза.
- Длительное и в больших дозах применение ото- и нефротоксических ЛС.
- Длительная АТ одним и тем же ЛС без оценки его эффективности в течение первых 48—72 ч.
- Недостаточный эффект от проводимой АТ может быть обусловлен наличием резистентных к применяемым антибиотикам микроорганизмов, а также задержкой в полости матки патологического содержимого (децидуальной или плацентарной ткани, оболочек, сгустков крови).

Прогноз

При адекватной АТ прогноз при послеродовом эндометрите благоприятный. Однако иногда вследствие неизлеченного полностью послеродового эндометрита у женщин со сниженным иммунитетом, резистентной микрофлорой, нарушенным влагалищным микроценозом может развиться хронический эндометрит.

При неэффективной терапии (около 2% случаев) возможна генерализация процесса с развитием тяжелых форм послеродовой инфекции: перитонита, тазовых абсцессов, тромбофлебита, сепсиса.

Литература

1. *Баев О.З., Стрижаков А.Н. Резидентная флора генитального тракта и этиология инфекционных осложнений, беременности и послеродового периода. Акуш. гин., 1997; 6: 3—6.*
2. *Горин В.С., Серов В.Н. и др. Диагностика и лечение послеродового эндометрита. Акуш. гин., 2001; 6: 10—14.*
3. *Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Русфармамед, 1996.*
4. *Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Антонов А.Г. Актуальные*

проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Акуш. гин., 2004; 1: 3—6.
5. Кулич С.И., Трусов Ю.В., Сухинина Е.В. Современные особенности послеродового эндометрита. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин., 1999; 1: 47—50.
6. Куперт М.А., Солодун П.В., Куперт А.Ф. Эндометрит после родов (группа риска, особенности клиники и диагностики). Рос. вестн. акуш.-гин., 2003; 4: 42—46.
7. Серов В.Н., Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Касабулатов Н.М. Эндометрит после родов (в помощь практическому врачу). М.: Радуга, 2001.

Послеродовой тромбофлебит

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Гинкор форт.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Детралекс.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Цикло 3 (форт).

Тромбофлебит — воспалительный процесс стенки вены с внутрисосудистым тромбообразованием.

Эпидемиология

Частота тромбофлебита глубоких вен во время беременности составляет 0,4—0,5%, в послеродовом периоде — 3,5%.

Тромботические осложнения чаще наблюдаются у беременных и родильниц с варикозным расширением вен.

Классификация

По клиническому течению различают тромбофлебит:
- острый;
- подострый;
- рецидивирующий.

По топографическому признаку выделяют тромбофлебит:
- поверхностных вен;
- глубоких вен:
  - — метрофлебит;
  - — тромбофлебит тазовых вен;
  - — тромбофлебит глубоких вен голени;
  - — тромбофлебит подвздошно-бедренных вен;
  - — тромбофлебит бедренных вен.

Этиология и патогенез

Факторами, предрасполагающими к возникновению тромбофлебита у беременных и родильниц, являются варикозное расширение вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, ожирение, хронические и острые инфекции, экстрагенитальные заболевания, приводящие к развитию хронического ДВС-синдрома (ревматические пороки сердца, сопровождающиеся нарушением кровообращения; артериальная гипертония; системные заболевания и др.), эндокринная патология, осложненное течение беременности и родов, оперативные вмешательства, острая кровопотеря, гнойно-воспалительные заболевания в по-

слеродовом периоде. Риск развития тромбоза возрастает при васкулитах инфекционной, иммунной, токсической природы, при всех видах шока, при проведении массивной гемотрансфузии, после ранее перенесенного тромбофлебита и флеботромбоза.

Нормальные роды и физиологически протекающий послеродовой период характеризуются явлениями хронометрической и структурной гиперкоагуляции, а также незначительной активацией внутрисосудистого свертывания крови, что может стать преморбидным фоном различных тромботических осложнений послеродового периода.

Патологическое внутрисосудистое тромбообразование развивается в результате повреждения стенки сосудов, изменения функционального состояния системы гемостаза и реологических свойств крови, а также нарушения кровообращения.

Первичное воспаление возникает, по-видимому, как следствие реакции венозной стенки на инфекционные и аутоиммунные раздражители, поступающие по лимфатическим сосудам, капиллярам сосудистой стенки и периваскулярным пространствам. Повреждающий агент вызывает нарушение эндотелия венозной системы, активацию процесса свертывания крови, воздействует на систему комплемента и кининовую систему, имеющие общие активаторы и ингибиторы, приводит к изменению белково-образующей функции печени с преобладанием синтеза прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза, снижением продукции гепарина и активаторов фибринолитического звена системы гемостаза. Эти нарушения в конечном итоге приводят к возникновению тромботического состояния, характеризующегося значительной гиперкоагуляцией, выраженным торможением фибринолиза, повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Такое состояние является предрасполагающим для образования тромба и его активного роста в пораженных сосудах.

Выявлена важная роль ряда наследственных дефектов гемостаза в патогенезе тромботического состояния, обусловливающих очень высокий риск рецидивирования тромбозов и тромбоэмболий: дефекты основных ингибиторов свертывания крови и фибринолиза — антитромбина III, белков C и S, дефекты активации плазминогена, избыток продукции ингибиторов плазмина.

Приобретенный дефицит антитромбина III, существенно повышающий риск развития тромбоэмболии, вызывается длительным применением эстроген-гестагенных ЛС. Он также может развиваться при длительном течении хронической формы ДВС-синдрома у беременных и родильниц.

Кроме того, на активацию внутрисосудистого тромбообразования существенное влияние оказывают аутоиммунные нарушения, обусловленные циркуляцией антифосфолипидных антител.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина тромбофлебита зависит от распространенности и локализации процесса, степени окклюзии пораженной вены, компенсаторных возможностей коллатерального кровообращения и интенсивности спазма сосудов.

Тромбофлебит, как правило, развивается в сосудах нижних конечностей и таза. Классическая триада симптомов — боль, отек, изменение окраски пораженной конечности.

Механизм возникновения тромбофлебита различен. В одних случаях сначала возникает тромбоз, затем тромбы подвергаются инфицированию из имеющегося в организме инфекционного очага, и вслед за этим развивается тромбофлебит. В других случаях первично поражается сосудистая стенка и вторично образуются тромбы. При тромбофлебите нижних конечностей продолжительность острого периода составляет до 20 суток, подострого — 21—30 суток с момента появления клинических признаков заболевания. К этому времени процессы воспаления заканчиваются и заболевание переходит в стадию последствий тромбофлебита —

развитию хронической венозной недостаточности или посттромбофлебитического синдрома, на фоне которого могут возникать рецидивы тромбофлебита.

Тромбофлебит поверхностных вен обычно развивается на нижних конечностях в системе варикозно-расширенной большой подкожной вены. Процесс может локализоваться на стопе, голени, бедре или распространяться на всю конечность. Начало заболевания острое. Беспокоят общее недомогание, боль по ходу тромбированной вены. Возможно повышение температуры тела. При осмотре определяются гиперемия и болезненность по ходу пораженной вены, отек ноги, повышение местной температуры, болезненность в конечности при движении, при пальпации вены определяется плотный, извитой, болезненный тяж.

Тромбофлебит глубоких вен чаще всего возникает во II, III триместрах беременности и в течение первых 2 недель после родов. У 74% больных процесс локализуется на голени, у 22% — на голени и бедре, у 4% женщин заболевание распространяется на вены таза.

Метрофлебит является осложнением эндометрита, для которого характерны субинволюция матки, длительные и обильные кровянистые выделения из половых путей, субфебрильная температура, тахикардия. При влагалищном исследовании по ребру матки с одной или двух сторон определяются уплотнения по ходу вен тела матки, наружная поверхность матки шероховатая за счет усиленного сосудистого рисунка.

Тромбофлебит вен таза развивается в конце 2-й недели послеродового периода. Характерными симптомами являются вздутие живота, дизурия, болезненные тенезмы, появление ноющих болей в области таза, субфебрильная температура.

Широко разветвленная сеть тазовых вен может быть подразделена на 2 системы. Верхняя система собирает кровь из верхнего отдела матки, маточных труб и яичников, проходит по верхней части широкой маточной связки и образует яичниковое сплетение. При тромбофлебите в верхней венозной системе пальпируется инфильтрат, располагающийся в верхней части широкой связки матки и в области придатков матки. Локальный статус напоминает изменения при сальпингите. Тромбофлебиты верхней венозной системы таза представляют большую опасность в отношении эмболии. Нижняя венозная система собирает кровь из нижних отделов матки и анастомозирует с пузырно-влагалищным сплетением. Она располагается в нижнем отделе широкой связки матки. При поражении нижней венозной системы пальпируются уплотненные, расширенные сосуды или инфильтраты, которые идут от области внутреннего зева шейки матки по направлению к боковой стенке таза. Кроме того, инфильтрат может располагаться на боковой поверхности матки выше внутреннего зева.

При **тромбофлебите глубоких вен голени** клиническая картина зависит от локализации процесса, его протяженности и количества вовлеченных в патологический процесс сосудов. Заболевание характеризуется повышением температуры тела до 38—39° С, общим недомоганием, появлением резких болей и чувством распирания в голени. Пораженная голень отечна, имеются явления цианоза, отмечается резкая болезненность в икроножной мышце.

При тыльном сгибании стопы появляются резкие боли в икроножной мышце (симптом Хоманса), болезненность при сдавливании голени в переднезаднем направлении (симптом Мозекса), положительная манжеточная проба (проба Ловенберга) — резкая боль в икроножных мышцах при давлении 60—150 мм рт. ст. (в норме болезненные ощущения появляются при давлении 170—180 мм рт. ст.).

Тромбофлебит глубоких вен бедра и подвздошно-бедренного сегмента — наиболее тяжелые формы тромбофлебита нижних конечностей. Заболевание начинается на 2—3-й неделе послеродового периода. Началом патологического процесса чаще всего служит тромбофлебит вен таза и матки.

Тромбофлебит глубоких вен бедра характеризуется появлением резких болей на внутренней поверхности бедра, повы-

шением температуры тела до 38—39° С, ознобом. При осмотре можно выявить следующие типичные признаки заболевания: сглаживание паховой области, уплотнение и болезненность при пальпации проекции бедренного (скарповского) треугольника, в глубине его определяются утолщенные сосуды. Кожные покровы ноги бледны или цианотичны, паховые лимфатические узлы увеличены, болезненны, объем бедра увеличен на 5—14 см и более.

При илеофеморальном тромбофлебите внезапно появляются резкие боли в подвздошной и паховой областях, которые распространяются на бедро, чувство распирания и тяжести в конечности. Температура тела в острой фазе заболевания повышается до 39—40° С, что сопровождается ознобом. В результате острого нарушения кровообращения быстро развивается отек, распространяющийся на переднюю брюшную стенку, половые органы и поясничную область. Кожа ноги имеет синюшную окраску. Венозный рисунок в подвздошной, паховой областях, на передней и боковой поверхностях брюшной стенки и в верхней трети бедра усилен. Движения в конечности и ее пальпация резко болезненны. Высок риск развития тяжелых осложнений — тромбоэмболии легочной артерии и гангрены ноги.

Тромбоэмболия легочной артерии является самым грозным осложнением венозного тромбоза (тромбофлебита). Источником массивной смертельной тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) служат эмбологенные венозные тромбозы подколенно-бедренного или подвздошно-бедренного сегментов. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) голени является источником тромбоэмболии ветвей легочной артерии различного калибра.

Клиническая картина ТЭЛА во многом определяется формой заболевания. В зависимости от скорости развития симптомов, клинической картины и характера поражения легких выделяют следующие **формы эмболии легочных артерий**:

- молниеносная;
- быстрая;
- замедленная;
- стертая.

Классический синдром тяжелой ТЭЛА характеризуется одышкой, болями в грудной клетке, внезапной потерей сознания. При осмотре больной обычно выявляют цианоз лица, набухание и пульсацию яремных вен, учащенное и поверхностное дыхание, тахикардию. При тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии отмечаются боли в грудной клетке, усиливающиеся при дыхании, кашель, иногда кровохаркание. Это симптомы инфарктной пневмонии, которая развивается, как правило, в течение 2—3 суток после эпизода эмболии, и их появление нельзя считать началом заболевания.

При развитии ТЭЛА специальное обследование и лечение проводят в условиях отделения реанимации.

Диагноз устанавливают на основании жалоб больной, результатов клинического и акушерского обследования и данных дополнительных методов исследования.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика острого поверхностного тромбофлебита обычно не представляет трудностей и основана на характерной клинической картине.

Существенные трудности возникают при восходящей форме заболевания, когда уровень тромбоза не соответствует таковому, определяемому клинически.

У 10—12% больных одновременно с поверхностным тромбофлебитом наблюдается ТГВ, который в $^2/_3$ случаев является следствием распространения тромбоза на бедренную вену через устье большой подкожной вены (сафено-феморальный тромбоз), а в $^1/_3$ случаев возникает одновременно и независимо от поверхностного тромбофлебита.

Подобный ТГВ может стать источником эмболии легочной артерии и ее ветвей.

Рекомендуемые исследования:

- клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов;
- биохимическое исследование крови;

- развернутая гемостазиограмма, отражающая состояние прокоагулянтного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза, а также ингибиторов свертывания крови и фибринолиза. При тромбофлебите выявляется укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР), повышение протромбинового индекса (ПИ) в сочетании с признаками циркуляции возросших концентраций растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина (ПДФ). На тромбоэластограммах определяется хронометрическая (укорочение r + k) и структурная (повышение ma и индекса тромбодинамического потенциала — ИТП) гиперкоагуляция; на агрегатограммах — гиперагрегация тромбоцитов при стимуляции аденозиндифосфатом (АДФ) и коллагеном;
- при метрофлебите и тазовом тромбофлебите производят ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза;
- для распознавания тромбофлебита вен голени проводят клинические пробы: пробу Ловенберга (манжеточную), пробу Мозекса (пальпация боковых поверхностей голени и сосудистого пучка), пробу Хоманса (максимальное тыльное сгибание стопы);
- измеряют окружность пораженной конечности сантиметровой лентой в динамике.

Для уточнения характера поражения применяют также некоторые специальные методы исследования:

- ультразвуковое сканирование сосудов и допплерографию — для определения протяженности тромботического поражения и проксимального уровня тромбоза;
- флебографию, ретроградную илеокаваграфию — для определения точной локализации тромба и его эмбологенности;
- для диагностики ТЭЛА проводят ЭКГ, рентгеноскопию легких, перфузионное сканирование легких и ангиопульмонографию.

Дифференциальный диагноз

Острый и поверхностный тромбофлебит нужно дифференцировать от рожистого воспаления и лимфангиита (воспаления лимфатических сосудов).

Острый тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей дифференцируют от заболеваний, при которых возникает отек нижних конечностей, — рожистого воспаления и лимфостаза, межмышечной гематомы, отека нижних конечностей при сердечной недостаточности, водянки беременных. Кроме того, острый тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей нужно дифференцировать от пояснично-крестцового радикулита и неврита бедренного нерва.

При всех этих заболеваниях обычно отсутствуют цианоз кожи и расширение поверхностных вен на нижней конечности. При лимфостазе и сердечной недостаточности нет болезненности по ходу сосудистого пучка. При рожистом воспалении на коже пораженной конечности определяется яркая гиперемия с четкой границей.

При пояснично-крестцовом радикулите с невритом бедренного нерва имеется характерная неврологическая симптоматика, отсутствующая при тромбофлебите.

При ТЭЛА проводят дифференциальный диагноз с пневмонией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, эмболией легочных артерий нетромботического происхождения (например, эмболией околоплодными водами).

Клинические рекомендации

В настоящее время в лечении острого тромбофлебита в зависимости от формы, локализации, продолжительности тромбофлебитического процесса и общего состояния женщины существуют 2 направления: **консервативное и оперативное**.

При наличии метрофлебита, тромбофлебита вен таза, поверхностных вен бедра, глубоких вен голени, подколенной вены, глубоких вен бедра в нижней и средней трети проводится **комплексная консервативная терапия**.



Медицинский вестник
14 сентября 2005
№ 21/328/
5 Бьют тревогу медики на берегах Амура
6 Областная целевая программа "Детская онкогематология" на контроле у губернатора
8 Когда же государство повернется лицом к науке?
9-16 Артериальная гипертензия и ее последствия – актуальнейшая для всего мира проблема. Рекомендации ведущих отечественных и зарубежных специалистов
19 "Дорога жизни" привела в большую науку, юбилей академика РАМН И.П. Ашмарина
20 "В этом году нам не на что жаловаться" Заботы счастливого человека
23 На приеме у истории Н.С. Коротков и его открытие
В медицине всюду будем первыми ММА выпускники
От Дня знаний — к учебе всю жизнь
• Основана в 1861 г., возобновлена в 1994г.
• Тираж 15120 экземпляров
• Периодичность: еженедельно
• Распространяется по всей России
• Тематика выпусков приурочена к значимым мероприятиям в мире медицины
Медицинский вестник

К **общим методам лечения** относятся:
- постельный режим (в течение 3—5 дней);
- обильное введение жидкостей;
- антибиотики (по показаниям);
- противовоспалительные ЛС;
- антиспастические средства;
- антикоагулянты прямого действия;
- дезагреганты;
- венотонизирующие средства.

К **местным способам лечения** относятся:
- компрессионные повязки;
- мазевые аппликации.

При прогрессирующем тромбозе больная нуждается в переводе в специализированный стационар для обследования и оперативного лечения.

При наличии восходящего тромбофлебита большой подкожной вены бедра производят удаление тромба и перевязку вены в области сафено-феморального соустья.

При выявлении флотирующего тромбоза магистральных вен проводят имплантацию кава-фильтра или пликацию нижней полой вены механическим швом для профилактики ТЭЛА.

При возникновении ТЭЛА проводят:
- эмболэктомию из легочных артерий (при тяжелом нарушении перфузии легких и резко выраженных гемодинамических расстройствах);
- тромболитическую терапию стрептокиназой у больных с субкритическими нарушениями перфузии легких и гипертензией малого круга кровообращения в течение 48—72 ч под контролем тромбоэластограммы, концентрации фибриногена, гемоглобина, гематокрита, общего анализа мочи. По окончании тромболитической терапии назначают антикоагулянтную, дезагрегационную, симптоматическую терапию;
- комплексную антитромботическую терапию (при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии).

Тромбофлебит поверхностных вен

Терапия включает **противовоспалительные ЛС** в сочетании с **дезагрегантами, ЛС, улучшающими микроциркуляцию, венотониками и ангиопротекторами**:

Аминофеназон/фенилбутазон внутрь 0,25 г 3 р/сут, 10—15 сут ***или***
Диклофенак внутрь 0,025—0,05 г 2—3 р/сут, 10—15 сут ***или***
Фенилбутазон внутрь 0,15 г 3 р/сут, 10—15 сут

\+

Ацетилсалициловая кислота внутрь 0,125 г 1 р/сут, 10—15 сут ***или***
Дипиридамол внутрь 0,025 г 3 р/сут, 10—15 сут ***или***
Ксантинола никотинат внутрь 0,15 г 3 р/сут, 10—15 сут ***или***
Пентоксифиллин внутрь 0,1 г 3 р/сут, 10—15 сут

\+

Гинкго билоба/троксерутин/гептаминол внутрь 1 капс. 2 р/сут, 15 сут ***или***
Диосмин/гесперидин внутрь 0,5 г 2 р/сут, 15 сут ***или***
Троксерутин в/м 5 мл 1 р/сут, 5 сут, затем внутрь 0,3 г 2 р/сут, 10 сут ***или***
Экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/аскорбиновая кислота внутрь 0,4 г 2—3 р/сут, 15 сут ***или***
Эсцин внутрь 1 драже 3 р/сут, 15 сут.

Системную терапию сочетают с местной.

Тромбофлебит глубоких вен

Антибактериальная терапия

ЛС выбора:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Бензилпенициллин в/м 2 млн ЕД 4 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефуроксим в/в или в/м 0,75 г 3 р/сут, 5—7 сут.

Альтернативные ЛС:

Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут ***или***
Клиндамицин в/м 0,6 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Нетилмицин в/м 5—7,5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут.

Антикоагулянтная терапия

Одновремено с антибиотиками назначают **антикоагулянты прямого и непрямого действия**:

Гепарин натрий п/к 7,5—10 тыс. ЕД 3 р/сут, 15 сут ***или***
Далтепарин натрий п/к 0,2—0,4 мл 2 р/сут, 15 сут ***или***
Надропарин кальций п/к 0,3 мл 2 р/сут, 15 сут ***или***
Эноксапарин натрий п/к 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 р/сут в течение 10 дней

\+

Этил бискумацетат внутрь 0,3 г внутрь 1—2 р/сут, длительно.

Другие ЛС, применяемые при лечении тромбофлебита глубоких вен

Как и при тромбофлебите поверхностных вен, используют **дезагреганты, ЛС, улучшающие микроциркуляцию, венотоники и ангиопротекторы**, а также **спазмолитики**:

Ацетилсалициловая кислота внутрь 0,125 г 1 р/сут, 10—15 сут ***или***
Дипиридамол внутрь 0,025 г 3 р/сут, 10—15 сут ***или***
Ксантинола никотинат внутрь 0,15 г 3 р/сут, 10—15 сут ***или***
Пентоксифилин внутрь 0,1 г 3 р/сут, 10—15 сут

\+

Гинкго билоба/троксерутин/гептаминол внутрь 1 капс. 2 р/сут, 15 сут ***или***
Диосмин/гесперидин внутрь 0,5 г 2 р/сут, 15 сут ***или***
Троксерутин в/м 5 мл 1 р/сут, 5 сут, затем внутрь 0,3 г 2 р/сут, 10 сут ***или***
Экстракт иглицы с 22% содержанием гетерозидов/гесперидин метил халькон/аскорбиновая кислота внутрь 0,4 г 2—3 р/сут, 15 сут ***или***
Эсцин внутрь 1 драже 3 р/сут, 15 сут

\+

Дротаверин в/м 2 мл 2 р/сут, 5—7 сут.

После выписки из стационара родильницы, перенесшие послеродовой тромбофлебит, должны находиться под наблюдением акушера-гинеколога и хирурга-флеболога.

Рекомендуется:

- длительное ношение компрессионного белья;
- женщинам после тромбофлебита глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА — продолжение приема непрямых антикоагулянтов и дезагрегантов под контролем показателей ПИ и тромбоэластограммы.

Оценка эффективности лечения

Признаками эффективности всего комплекса противотромботической терапии являются купирование клинических проявлений болезни, улучшение общего состояния больной и нормализация показателей свертывания крови.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Может развиться индивидуальная непереносимость ЛС.

При применении **гепарина натрия** возможны тяжелые анафилактические реакции, сопровождающиеся удушьем, отеком Квинке, гипертермией, анафилактическим шоком.

При введении **антикоагулянтов** могут возникнуть кровотечения или кровоизлияния.

Ошибки и необоснованные назначения

Основными ошибками являются:

- недостаточная профилактика или ее отсутствие при высоком риске развития тромботических осложнений (варикозная болезнь, хроническая форма ДВС-синдрома у беременных и родильниц, аутоиммунные нарушения и др.);
- запоздалая диагностика и несвоевременное начало рациональной терапии;
- недостаточное использование современных методов диагностики (УЗИ сосудов, показателей системы гемостаза);
- несвоевременное определение показаний к хирургическому лечению.

Прогноз

Чаще всего острый тромбофлебит поверхностных вен при своевременном и адекватном лечении заканчивается выздоровлением. Значительно реже он переходит в хроническую форму.

Несвоевременная профилактика и терапия у больных острым тромбофлебитом приводят к неполному лизису тромбов, нарушению кровообращения, разрушению клапанного аппарата венозной системы и развитию посттромботического синдрома (хроническая венозная недостаточность, индурация кожи и подкожной клетчатки, пигментация, трофические язвы). При полной окклюзии магистрального сосуда может развиться рефлекторный спазм расположенных рядом глубоких артерий, что приводит к нарушению питания конечности и возникновению гангрены.

В отсутствие адекватной терапии тромбофлебитов глубоких вен примерно в 20% случаев возникает ТЭЛА (в 10—20% из них она заканчивается смертью больной).

Сохранение признаков гиперкоагуляции и повышенной реактивности тромбоцитов в условиях применения гепарина и антиагрегантов свидетельствует о неэффективности терапии, недостаточной дозе противотромботических ЛС и угрозе дальнейшего прогрессирования тромбофлебита.

Литература

1. *Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Справочник по акушерству и гинекологии. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 1996.*
2. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 1998.*
3. *Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Мурашко А.В. Применение фрагмина в послеродовом периоде с целью профилактики тромботических осложнений. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин., 2000; 4: 64—67.*
4. *Макаров О.В., Киреенко А.И., Озолиня Л.А. Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей в акушерской практике. Рос. мед. журн., 1996; 1: 39—44.*
5. *Макаров О.В., Озолиня Л.А. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. М., 1988.*
6. *Моисеев В.С. Перспективы лечения и профилактики тромбозов. Клин. фармакол. и терапия, 2004; 1: 65—67.*
7. *Озолиня Л.А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1999.*
8. *Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. М.: Медицинское издательство, 2003.*

Послеродовой мастит

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированные в РФ: Галагран, Диоксиколь.
[2] ЛС, зарегистрированные в РФ: Белвидон, Гемодез, Гемосан, Красгемодез, Неогемодез.

Послеродовой мастит (ПМ) — воспалительное заболевание молочной железы, вызываемое бактериями, которое развивается после родов и сопряжено с процессом лактации.

Заболевание развивается преимущественно во внебольничных условиях на 2—4-й неделе послеродового периода.

Эпидемиология

ПМ составляет 3—8% от общего числа родов. В структуре гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) в акушерстве ПМ достигает 5—65%. Частота гнойного мастита колеблется от 2 до 11%. В 10—15% случаев мастит встречается у некормящих женщин и в 0,5—1% — у беременных.

Классификация

Единой классификации ПМ нет. Исходя из особенностей клинического течения ПМ, Б.Л. Гуртовым (1975) была предложена следующая классификация:

- серозный (начинающийся);
- инфильтративный;
- гнойный:
  - — инфильтративно-гнойный (диффузный, узловой);
  - — абсцедирующий (фурункул ареолы, абсцесс в толще железы, ретромаммарный абсцесс);
  - — флегмонозный (гнойно-некротический);
  - — гангренозный.

Этиология и патогенез

Основным возбудителем ПМ является *Staphylococcus aureus* (70—80%). Значительно реже возбудителями ПМ могут быть и другие микроорганизмы: *Streptococcus A и B* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и др.

Предрасполагающими факторами к возникновению ПМ являются:

- лактостаз;
- трещины и аномалии развития сосков (плоские, втянутые);

- структурные изменения молочных желез (мастопатия, рубцовые изменения после предыдущих гнойных маститов);
- снижение иммунной реактивности организма;
- нарушение гигиены и правил грудного вскармливания.

Инфицирование молочных желез может произойти из очага хронической инфекции, а также при попадании микроорганизмов извне от больных с различными проявлениями гнойно-воспалительной инфекции или от носителей *St. aureus*.

Клинические признаки и симптомы

Серозный, инфильтративный и гнойный мастит представляет собой последовательные стадии воспалительного процесса молочных желез.

ПМ, как правило, начинается остро и характеризуется:

- повышением температуры тела (38° С и выше) с ознобом или без него;
- ухудшением общего состояния (головная боль, слабость);
- появлением болей в молочной железе, особенно при кормлении и сцеживании молока;
- явлениями лактостаза, увеличением молочной железы в объеме;
- появлением уплотнений в различных участках молочной железы: при серозном мастите — инфильтрат без четких контуров, при инфильтративном — плотный инфильтрат с четкими контурами, при гнойном мастите — плотный инфильтрат с четкими контурами и с участками размягчения, с выраженным отеком тканей над очагом воспаления;
- изменением окраски кожных покровов молочной железы в области поражения;
- увеличением регионарных подмышечных лимфатических узлов;
- затрудненным опорожнением молочной железы при сцеживании.

При запоздалом и неэффективном лечении серозная форма ПМ в течение 1—3 дней переходит в инфильтративную, которая продолжается в течение 5—10 дней. Если инфильтрат не рассасывается, обычно происходит его нагноение. Преобладающей формой ПМ является инфильтративно-гнойный мастит, который может протекать в виде диффузной и узловой формы.

Второй по частоте является абсцедирующая форма гнойного ПМ — фурункулез ареолы, абсцесс ареолы, абсцессы в толще и позади молочной железы. Наиболее тяжелая форма — флегмонозный мастит, при котором возможна генерализация инфекции с переходом в сепсис.

ПМ преимущественно возникает у первобеременных женщин.

У большинства (90%) больных маститом поражается одна молочная железа. Чаще всего в процесс вовлекается наружный квадрант железы, в дальнейшем воспаление может ограничиться первичной топографией или распространиться на другие участки молочной железы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ПМ в большинстве случаев устанавливают при первом осмотре. Некоторые затруднения могут возникнуть при развитии стертых, атипичных форм заболевания. Учитывают анамнестические данные и жалобы больной.

Из **лабораторных методов** наиболее информативными являются:

- клинический анализ крови (наблюдаются лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ);
- бактериологическое исследование молока для определения возбудителя и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам;
- УЗИ молочных желез;
- тепловизорное исследование.

Дифференциальный диагноз

ПМ дифференцируют от лактостаза и инфильтративного рака молочной железы на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

В отличие от ПМ, лактостаз — двусторонний процесс без покраснения кожных покровов и реакции лимфатических узлов. Чаще всего он наблюдается на 3—4-е сутки после родов в период становления лактации. Инфильтративный рак молочной железы у родильниц встречается крайне редко, и патологические изменения молочной железы выявляются еще до наступления лактации.

Клинические рекомендации

Лечение ПМ должно быть комплексным и начинаться при появлении первых признаков заболевания. Основные принципы лечения — временное прекращение кормления грудью, сцеживание молока из пораженной железы с целью уменьшения ее нагрубания (при серозном мастите), рациональная антибактериальная терапия.

Хирургическое лечение

При гнойном мастите обязательно проводят **хирургическое вмешательство**. После хирургического вмешательства при гнойном мастите местно при перевязках используют 3% раствор перекиси водорода, 0,02% раствор фурацилина, 0,5% раствор диоксидина, хлорамфеникол/метилурацил, гидроксиметилхиноксилиндиоксид/тримекаин/метилурацил. Перевязки проводят 1—2 р/сут в течение 5—14 суток.

Антибактериальная терапия

Антибактериальную терапию продолжают 5—7 дней в зависимости от тяжести заболевания. В отсутствие признаков абсцедирования применяют как пероральные, так и парентеральные формы ЛС. При гнойном мастите антибиотики назначают только парентерально.

ЛС выбора:

Оксациллин в/м 1 г 4 р/сут или внутрь 0,5—1 г 4 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефазолин в/м 1 г 2—3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефалексин внутрь 0,5 г 2—3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефрадин в/м 1 г 2 р/сут или внутрь 1—2 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефтазидим в/м 1 г 3 р/сут, 5—7 сут.

Альтернативные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат в/м 1,2 г 2—3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут ***или***
Джозамицин внутрь 0,5 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Клиндамицин в/м 0,6 г 3 р/сут или внутрь 0,3—0,6 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Линкомицин в/м 0,6 г 3 р/сут или внутрь 0,3—0,6 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут ***или***
Фузидовая кислота внутрь 0,5—1 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 5—7 сут.

Десенсибилизирующая терапия

В комплексной терапии послеродового эндометрита применяют **десенсибилизирующие ЛС** — блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов:

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 1 мл 2 р/сут или внутрь 0,05 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Кетотифен внутрь 0,001 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Лоратадин внутрь 0,001 г 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Метгидродин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Прометазин в/м 2 мл 2 р/сут или внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Хифенадин внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 1 мл 2 р/сут или внутрь 0,025 г 2 р/сут, 5—7 сут.

Инфузионная терапия

При гипертермии и интоксикации проводят инфузионную терапию:

Гидроксиэтилкрахмал, 6—10% р-р, в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут ***или***

Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—45 000 в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 3—4 сут **или**
Декстроза, 5% р-р, в/в капельно 400 мл 1—2 р/сут, 3—4 сут **или**
Повидон/натрия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат в/в капельно 200—400 мл 1 р/сут, 3—4 сут **или**
Хлорид натрия, 0,9% р-р, в/в капельно 400—800 мл 1 р/сут, 3—4 сут.

Инфузионные средства применяют в различных сочетаниях. Общий объем инфузионной терапии составляет 1,2—1,5 л/сут.

Подавление лактации

При инфильтративном и гнойном мастите целесообразно применение ЛС, подавляющих лактацию.

ЛС выбора:

Бромокриптин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 14 сут.

Альтернативные ЛС:

Каберголин внутрь 0,25—0,5 мг 2 р/сут, 1—2 сут.

Профилактика кандидоза

Для профилактики кандидоза применяют антимикотические ЛС.

ЛС выбора:

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г 1 р/сут, 1 сут.

Альтернативные ЛС:

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5—7 сут.

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности комплексной терапии ПМ являются улучшение общего состояния больной, обратное развитие локальных клинических проявлений заболевания, нормализация температуры тела, показателей крови, бактериологическая стерильность молока, предотвращение развития нагноительного процесса в молочной железе при серозном и инфильтративном мастите, заживление ран после оперативных вмешательств и отсутствие рецидивов гнойного мастита.

Осложнения и побочные эффекты лечения

- Аллергические реакции и индивидуальная непереносимость ЛС.
- При недостаточно активном лечении серозный ПМ переходит в инфильтративную и гнойную формы.

Ошибки и необоснованные назначения

Нерациональное использование антибактериальных ЛС, резкое ограничение питья при лечении ПМ, рекомендации продолжения грудного вскармливания, сохранение лактации при гнойном мастите.

Прогноз

Прогноз благоприятный. Полное выздоровление наступает в течение 8—10 дней. Однако при несвоевременном и недостаточном лечении ПМ может прогрессировать до развития гнойных форм и сепсиса.

После операции остаются рубцы, деформирующие молочную железу.

Литература

1. *Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Справочник по акушерству и гинекологии. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 1996.*
2. *Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Русфармамед, 1996.*
3. *Дерябин Д.Г., Курлаев П.П. Роль стафилококков в возникновении, развитии и хронизации лактационных маститов. ЖМЭИ, 2000; 2: 118—121.*
4. *Рациональная антимикробная терапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.*
5. *Чадаев А.П., Зверев А.А. Диагностика и лечение острого лактационного мастита. Рус. мед. журн., 2001; 3—4: 1—7.*

Перитонит

Указатель описаний ЛС

Перитонит — острое воспаление брюшины, сопровождающееся тяжелыми общими симптомами с прогрессирующим нарушением функций жизненно важных органов и систем и последующим развитием полиорганной недостаточности.

Акушерский перитонит — одно из наиболее грозных осложнений послеродового периода.

Эпидемиология

Частота перитонита после кесарева сечения весьма варьирует в различных стационарах (от 0,1 до 0,5%). В значительной мере она определяется контингентом беременных, рожениц и родильниц, а также уровнем оказания акушерской помощи. Чаще всего перитонит возникает после кесарева сечения (98%), значительно реже — вследствие гнойного сальпингоофорита и септикопиемии (1—2%).

Классификация

Классификация акушерского перитонита весьма многообразна: по способу инфицирования брюшины, по характеру экссудата в брюшной полости, по степени распространенности воспалительного процесса, по стадии развития заболевания, по клиническому течению.

В зависимости от способа инфицирования брюшины перитонит после кесарева сечения может быть первичным или вторичным.

Первичный перитонит обусловлен поражением брюшины инфицированным содержимым матки в случае операции, произведенной на фоне хориоамнионита, или проникновением в брюшную полость микрофлоры кишечника в связи с патологическими изменениями его стенки при послеоперационном парезе.

Чаще возникает **вторичный перитонит**, обусловленный несостоятельностью швов на матке, эндометритом, ранением во время операции соседних органов — мочевого пузыря, кишечника и др.

По характеру экссудата различают серозный, фибринозный, гнойный перитонит, а также их сочетания.

По степени распространенности выделяют отграниченный, диффузный, распространенный, разлитой перитонит.

В настоящее время в связи с применением антибиотиков перитонит часто протекает атипично, без классической клинической картины. **По клиническому течению** различают 3 типа перитонита:

- перитонит с классическими признаками;
- перитонит со стертой клинической картиной;
- перитонит с затяжным течением, который характеризуется наличием обострений, связанных с образованием межпетельных, подпеченочных, поддиафрагмальных абсцессов.

Этиология и патогенез

Акушерский перитонит — полимикробное заболевание, при котором могут быть выделены энтеробактерии (*Escherichia coli, Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.), грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus* spp., *Enterococcus* spp. и др.), а также неспорообразующие анаэробы (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и др.). Наиболее тяжелые формы послеродового перитонита и послеродового эндометрита обусловлены ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий.

Основными факторами, предрасполагающими к развитию перитонита после кесарева сечения, являются дооперационная инфицированность влагалища или полости матки, наличие генитальной или экстрагенитальной инфекции в родах, длительный (более 12 ч) безводный промежуток.

Источником инфекции при акушерском перитоните в большинстве случаев является матка (хориоамнионит в родах, послеродовой эндометрит, расхождение швов на матке после кесарева сечения).

Ведущее место среди причин акушерского перитонита принадлежит интоксикации, обусловленной бактериальными токсинами, тканевыми протеазами, биогенными аминами (гистамин, серотонин, кинин); гиповолемии и парезу ЖКТ. Под воздействием токсинов, бактерий и продуктов их жизнедеятельности возникают глубокие патоморфологические изменения в организме: нарушаются метаболические процессы со сдвигом их в сторону катаболизма, угнетаются обменные процессы во всех тканях, нарушаются функции жизненно важных органов и система гемостаза. В процессе токсического поражения клеток организма активное участие принимают продукты метаболизма арахидоновой кислоты: тромбоксан, простациклин и простагландин, которые, выделяясь в сыворотку крови и легочную лимфу, вызывают гемодинамические и вентиляционные нарушения.

Особое место в патогенезе акушерского перитонита занимает парез кишечника. Перерастяжение кишечных петель жидкостью и газами приводит к нарушению двигательной, секреторной, всасывательной функций кишечника, расстройству промежуточного обмена и обезвоживанию. В просвет кишечника поступают и там секвестрируются значительные объемы жидкости, содержащей большое количество белка, электролитов, в т.ч. ионов калия. Давление в просвете кишки повышается, возникают ее перерастяжение, ишемия стенки, прогрессирует парез.

В терминальной стадии важное значение приобретает угнетение симпатических и парасимпатических нервных импульсов, нарушающее функцию жизненно важных органов.

Клинические признаки и симптомы

Акушерский перитонит по клинической картине значительно отличается от хирургического перитонита в связи с особенностями патогенеза.

С **клинической точки зрения** в зависимости от времени возникновения и темпов нарастания патологических изменений в организме больной различают 3 стадии перитонита:

- **I стадия — реактивная.** Она характеризуется выраженными признаками воспаления брюшины: сухостью во рту, тошнотой, метеоризмом, местной, а затем разлитой болезненностью при паль-

7—1702

пации живота. Симптом Щеткина—Блюмберга слабо положителен или отсутствует. Перистальтика в начале заболевания замедлена, потом прекращается, газы не отходят, стула нет. Первая стадия перитонита обычно продолжается 24 ч;

- **II стадия — токсическая** (24—72 ч). Это стадия нарастающей интоксикации, она характеризуется размножением микроорганизмов, резорбцией токсинов и подавлением защитных механизмов, постепенным развитием нарушений гемодинамики, микроциркуляции, нарастанием гипоксии, нарушением тканевого дыхания, развитием синдрома полиорганной недостаточности, резким угнетением перистальтики кишечника, нарастанием метеоризма. На этом фоне отмечается снижение болевого синдрома и напряжения мышц живота;
- **III стадия — терминальная**, продолжается более 7 ч. Это стадия глубокой интоксикации, сопровождающаяся гиповолемическим, септическим шоком, нарушением сердечной деятельности, функций жизненно важных органов. Из местных проявлений отмечаются полное отсутствие перистальтики кишечника, выраженный метеоризм, разлитая болезненность по всему животу.

Клиническая картина перитонита после кесарева сечения может различаться в зависимости от патологического варианта инфицирования брюшины.

Перитонит, развившийся после кесарева сечения, произведенного на фоне хориоамнионита, характеризуется ранним началом — на 1—2-е сутки после операции, гипертермией (температура тела 39° С и выше), выраженной тахикардией, парезом кишечника. Однако симптомокомплекс острого живота встречается редко: боли в животе слабые, рвоты практически не бывает, симптомы раздражения брюшины не выражены. Перистальтика кишечника определяется, после стимуляции кишечника бывает стул.

Раннее начало перитонита соответствует реактивной стадии воспаления и нередко имеет стертую форму. К концу вторых суток состояние больной ухудшается — появляются выраженная лихорадка, болезненность матки, нарастают тахикардия, одышка, прогрессирует парез кишечника, становятся неэффективными меры стимуляции кишечника, появляется рвота застойными массами. Развивается паралитическая непроходимость кишечника. С 3—4-го дня после операции быстро нарастают признаки интоксикации, экссудация в брюшную полость, транссудация в кишечник.

На 4—9-е сутки развивается перитонит на фоне эндометрита и несостоятельности швов на матке, сопровождающийся обильными гнойными выделениями из влагалища и попаданием содержимого матки в брюшную полость. Отмечается болезненность матки в области послеоперационного шва, появляются симптомы раздражения брюшины, напряжение мышц передней брюшной стенки, развивается парез кишечника, в брюшной полости определяется экссудат. Состояние больной резко ухудшается, перитонит прогрессирует, реактивная стадия быстро переходит в стадию интоксикации и затем — в терминальную.

Наиболее постоянными признаками, дающими возможность своевременно поставить диагноз **разлитого перитонита при стертой его форме**, являются следующие: стойкое учащение пульса, стойкий метеоризм, временно уменьшающийся после стимуляции ЖКТ, выраженная болезненность матки, особенно в области ее разреза, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево, увеличение числа палочкоядерных лейкоцитов до 40%, лимфопения, снижение содержания общего белка крови и альбуминов. В начале заболевания больным нередко ставят диагноз эндометрита. Применение антибиотиков еще более затушевывает клиническую картину. Однако для перитонита характерен выраженный и стойкий парез кишечника. Иногда консервативные мероприятия дают временный и неполный эффект. Симптомы раздражения брюшины часто отсутствуют и появляются уже в запущенной стадии заболевания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностику акушерского перитонита проводят на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных данных, а также по результатам эхографического, рентгенологического исследований, лапароскопии и компьютерной томографии (КТ).

Основой диагностики является динамическое наблюдение в сочетании с активным ведением послеоперационного периода. Если на 3-и сутки после кесарева сечения на фоне адекватной инфузионной и антибактериальной терапии сохраняются или прогрессируют тахикардия, одышка и парез кишечника, следует исключить начавшийся перитонит.

Рекомендуемые методы исследования:

- **физикальное обследование** больной с оценкой тяжести состояния и распространенности патологического процесса;
- **лабораторные методы:**
  - — микробиологические: исследование крови (особенно при ознобах), отделяемого из матки и брюшной полости (во время операции) и отделяемого по дренажам в послеоперационном периоде с количественной оценкой микробной обсемененности;
  - — анализ крови: можно выявить лейкоцитоз или лейкопению, нейтрофилез с резко выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, прогрессирующую анемию, тромбоцитопению;
  - — биохимические показатели крови: нарушение белкового обмена, развитие метаболического ацидоза и респираторного алкалоза, изменение показателей липидного обмена, увеличение содержания азотистых шлаков и др.;
  - — исследование системы гемостаза: выявление гиперкоагуляции, иногда — признаков коагулопатии потребления;
  - — выявление изменений в анализах мочи: протеинурия, лейкоцитурия, цилиндурия;
- **УЗИ** органов брюшной полости, матки, оценка состояния швов на матке, выявление свободной жидкости в брюшной полости;
- **рентгенологическое исследование** — выявление пареза кишечника, свободной жидкости в брюшной полости; в токсической и терминальной стадиях выявляется картина паралитической непроходимости кишечника с множественными уровнями и чашами Клойбера в петлях кишечника;
- в диагностически трудных случаях целесообразно применение **лапароскопии** и **КТ**.

Дифференциальный диагноз

Диагностика акушерского перитонита в токсической и терминальной стадии, когда имеются типичные симптомы заболевания, как правило, затруднений не вызывает.

Перитонит в реактивной стадии необходимо дифференцировать на основании результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования от тяжелой формы эндометрита, острого гнойного пиелонефрита, почечной и печеночной колики, внутрибрюшного кровотечения, общих инфекционных заболеваний и др.

Клинические рекомендации

Лечение акушерского перитонита должно проводиться в отделении интенсивной терапии или реанимации совместно акушером, хирургом, реаниматологом и терапевтом.

Лечение проводят в 3 этапа: предоперационная подготовка, хирургическое вмешательство и интенсивная послеоперационная терапия.

Предоперационная подготовка продолжается в течение 1,5—2 ч: производят декомпрессию желудка с помощью назогастрального зонда; катетеризацию подключичной вены; инфузионную терапию, включающую детоксикационные растворы, белковые препараты, электролиты; в/в введение антибактериальных средств.

Релапаротомия: производят экстирпацию матки с трубами; удаление яичников при их гнойном поражении; ревизию брюшной полости, поддиафрагмального пространства, боковых каналов; удаление гнойного экссудата и санацию брюшной полости; декомпрессию кишечника с помощью длинных тонкокишечных зондов типа Эбботта—Миллера; адекватное дренирование брюшной полости через переднюю брюшную стенку.

Дренажи сохраняют до восстановления перистальтики кишечника и прекращения оттока отделяемого из брюшной полости.

В послеоперационном периоде проводят комплексное лечение: антибактериальная терапия (АТ); коррекция метаболических нарушений; инфузионно-трансфузионная, детоксикационная (включая гемосорбцию, плазмаферез, гемодилюцию), общеукрепляющая, десенсибилизирующая, иммунокорригирующая, симптоматическая, гормональная терапия; коррекция нарушений гемостаза; терапия гиповолемического шока, легочной, почечно-печеночной недостаточности, нарушений ЦНС; стимуляция и восстановление моторно-эвакуаторной функции ЖКТ.

В составе комплексной терапии необходимо применять антигистаминные средства: дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратидин, кетотифен и др.

Для предупреждения дисбактериоза показано применение эубиотиков: бифидумбактерии, споры бактерий культуры IP 5832, лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis v. liberorum, streptococcus faecium.*

Антибактериальная терапия

При установлении диагноза перитонита проводят эмпирическую АТ с использованием ЛС широкого спектра действия и учетом обсемененности первичного очага инфекции, клинических проявлений и наиболее вероятного возбудителя перитонита в максимально допустимой терапевтической дозировке.

После идентификации возбудителя при необходимости проводится коррекция антибиотикотерапии. АТ продолжается до нормализации температуры тела и лабораторных показателей. При перитоните, обусловленном ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, может проводиться монотерапия антибиотиками суперширокого спектра действия или комплексная АТ цефалоспоринами либо защищенными пенициллинами, воздействующими на грамположительную и грамотрицательную аэробную микрофлору, в сочетании с метронидазолом или линкозамидами, эффективными против анаэробов.

Монотерапия:

Имипенем/циластатин в/в 0,5—1 г в/в 3—4 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Меропенем в/в 0,5—1 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Цефепим в/в 1—2 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально.

Комбинированная терапия:

Цефотаксим в/в 1—2 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Цефтазидим в/в 1—2 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Цефоперазон в/в 1—2 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Цефоперазон/сульбактам в/в 1—2 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Цефтриаксон в/в 1—2 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

Амикацин в/м 15—20 мг/кг/сут в 1—2 введения, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

Клиндамицин в/в или в/м 0,3—0,6 г 3 р/сут, длительность лечения

определяют индивидуально
или

Линкомицин в/в или в/м 0,6 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

или

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

Амикацин в/м 15—20 мг/кг/сут в 1—2 введения, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

или

Пиперациллин/тазобактам в/в 4,5 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Тикарциллин/клавуланат в/в 3,1 г в/в 3—4 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

Амикацин в/м 15—20 мг/кг/сут в 1—2 введения, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут, длительность лечения определяют индивидуально.

В особо тяжелых случаях назначают:

Имипенем/циластатин в/в 0,5—1 г в/в 3—4 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Меропенем в/в 0,5—1 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

Клиндамицин в/в или в/м 0,3—0,6 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

или

Левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Офлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально **или**
Ципрофлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально.

Профилактика грибковой суперинфекции

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции применяют **антимикотики**.

ЛС выбора:

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г 1 р/сут 1 р/нед.

Альтернативные ЛС:

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально.

Оценка эффективности лечения

Эффективность комплексной терапии оценивают на основании следующих параметров:

- стабилизации состояния больной;
- уменьшения интоксикации;
- стойкого регресса признаков системной воспалительной реакции (тахикардия, тахипноэ, снижение температуры тела и улучшение показателей крови);
- улучшения функции жизненно важных органов;

- положительной динамики функционального состояния ЖКТ (восстановление моторики, естественное питание);
- нормализации лабораторных показателей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

В современных условиях недопустима антибактериальная монотерпия ЛС прежних поколений в острой фазе распространенного перитонита. В последнее время успешно применяют новые виды антибиотиков (цефалоспорины IV поколения, карбепенемы и др.), которые благодаря сверхширокому спектру антибактериального действия могут применяться для монотерапии в сочетании с адекватной комплексной терапией. При необходимости решают вопрос о проведении комбинированной АТ.

Ошибки и необоснованные назначения

Основными ошибками являются:

- недооценка состояния больной;
- неадекватная начальная консервативная терапия;
- запоздалая диагностика перитонита;
- несвоевременное или неправильное выполнение операции;
- неадекватное ведение послеоперационного периода (нерациональный подбор антибиотиков и комплексной многоплановой терапии);
- необоснованное длительное применение одних и тех же антибиотиков в отсутствие эффекта от лечения в течение 48—72 ч.

Прогноз

Успех терапии родильниц с перитонитом после кесарева сечения во многом зависит от своевременной диагностики и лечения осложнений, развившихся на фоне перитонита.

Условно осложнения можно разделить на ранние и поздние. К **ранним осложнениям** относятся развитие дыхательной недостаточности и стойкого послеоперационного пареза ЖКТ. К **поздним осложнениям** относятся развитие септического шока, непроходимость кишечника, прогрессирующая картина перитонита, внутрибрюшные абсцессы.

Правильное лечение перитонита обеспечивает полное выздоровление. У некоторых больных развивается спаечная болезнь. При развитии осложнений перитонита, особенно поздних, прогноз значительно ухудшается, летальность может достигать 25—35%.

Литература

1. *Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Справочник по акушерству и гинекологии. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 1996.*
2. *Гостищев В. Распространенный гнойный перитонит: комплексный подход к лечению. Врач, 2001; 6: 32—33.*
3. *Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Русфармамед, 1996.*
4. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Триада-Х, 2001.*
5. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 1998.*
6. *Серов В.Н., Жаров Е.В., Макацария А.Д. Акушерский перитонит. М.: Кронпресс, 1997.*
7. *Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. М.: Медицинское издательство, 2003.*
8. *Хачатрян Н.Н. Антибактериальная терапия перитонита. Consilium medicum. Хирургия, 2002; 1 (приложения): 19—25.*

Сепсис

Указатель описаний ЛС

Сепсис — тяжелое неспецифическое инфекционное заболевание, обусловленное проникновением из очага инфекции в кровяное русло микроорганизмов и их токсинов с последующим образованием метастатических очагов гнойного воспаления в различных органах и тканях. Характерная особенность сепсиса — развитие органно-системных повреждений.

Сепсис является наиболее тяжелой формой послеродовой инфекции.

Эпидемиология

Среди всех форм гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) в акушерстве частота сепсиса в последние годы составляет 0,2—0,3%. У большинства больных он возникает на фоне эндометрита (90%), значительно реже при мастите (3%), остром гнойном пиелонефрите (3%), при постинъекционных абсцессах (3%). Знание локализации первичного очага инфекции имеет большое значение, т.к. без активного воздействия на него трудно рассчитывать на благоприятный исход заболевания.

Классификация

Классификация **акушерского сепсиса** весьма многообразна и формируется по некоторым основным признакам:

- **по характеру и длительности клинического течения:**
  — молниеносный (1—3 дня) сепсис характеризуется тяжелым бурным течением, резко выраженной интоксикацией, возникает обычно в первые часы или дни после родов;
  — острый сепсис (до 6 недель);
  — подострый или затяжной (более 6 недель) сепсис;
  — хронический сепсис характеризуется поздним началом, отсутствием явного очага инфекции, протекает с периодическими обострениями септического процесса без образования отдаленных гнойных очагов. В анамнезе имеется указание на перенесенный эндометрит после родов или аборта;
- **по локализации** — в зависимости от первичного очага инфекции (матка, почки, молочные железы, тяжелая раневая инфекция);
- **по характеру возбудителя.**

В структуре акушерского сепсиса различают **сепсис после родов** и **сепсис после аборта**. Первичным очагом при послеродовом и послеабортном сепсисе является преимущественно матка (при наличии эндометрита). Сепсис после аборта чаще является следствием внебольничных криминальных абортов, а также искусственного прерывания беременности в поздние сроки.

Этиология и патогенез

Чаще всего послеродовой сепсис развивается на фоне эндометрита (90%), значительно реже — при наличии раневой инфекции, мастита, инфекции мочевых путей (апостематозный нефрит) или постинъекционного абсцесса.

Развитию локальной, а затем и генерализованной инфекции способствуют хронические или острые экстрагенитальные воспалительные заболевания во время беременности и в родах, инфицирование во время процесса родового акта (пролонгированные роды, длительный безводный промежуток, родовой травматизм, оперативные вмешательства, задержка частей последа в матке и др.).

Акушерский сепсис относится к полиэтиологическим заболеваниям: его возбудителями могут быть практически все патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Локализация первичного очага инфекции позволяет определить спектр наиболее вероятных возбудителей. Основными возбудителями являются энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. и др.), грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus A* и *B* spp.), а также неспорообразующие анаэробы (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и др.). Наиболее тяжело протекает сепсис, обусловленный бактериально-вирусной инфекцией.

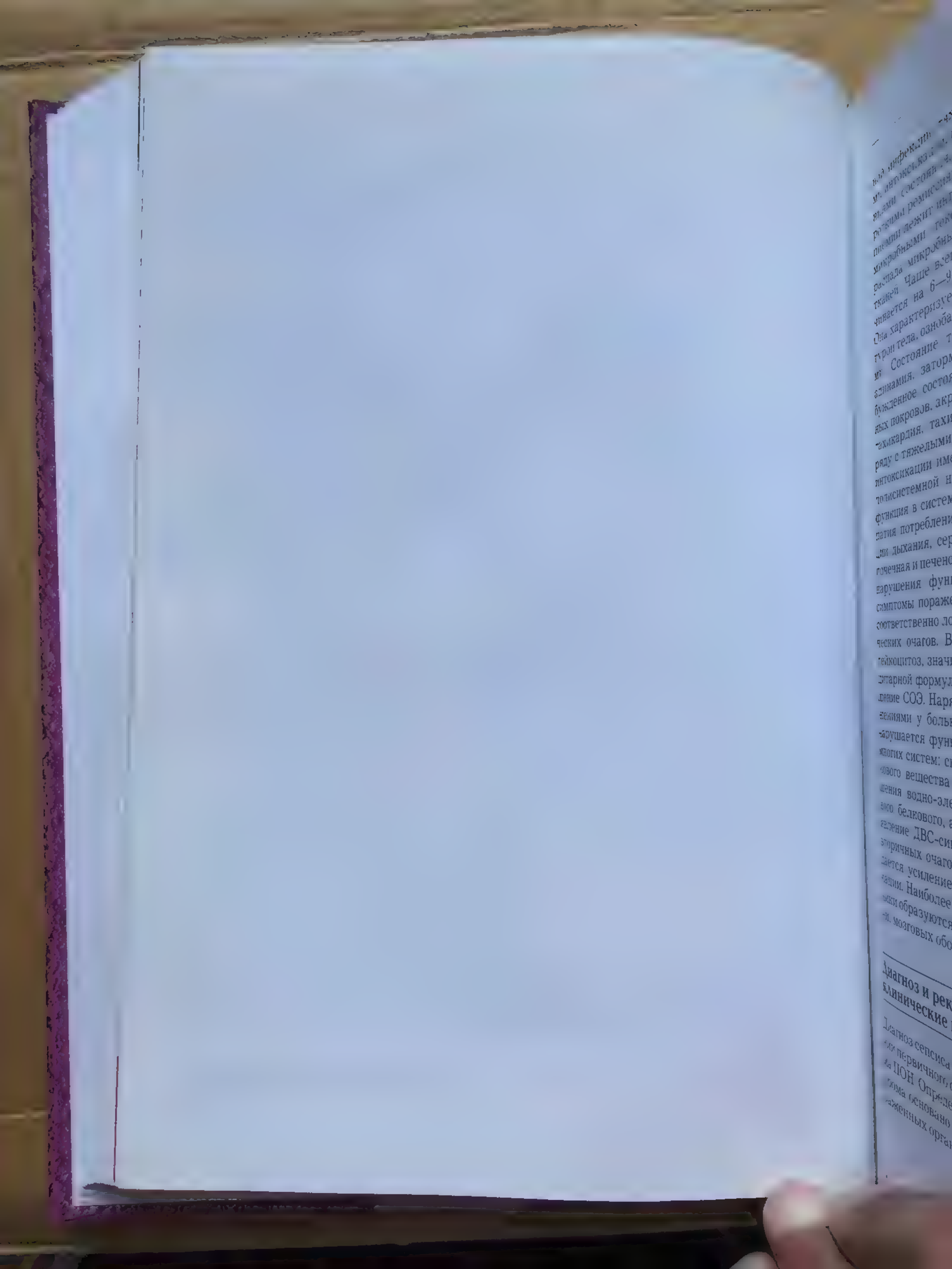
С современных позиций развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано с распространением провоспалительных медиаторов из первичного очага инфекционного воспаления и последующей активацией под их влиянием макрофагов в других органах и тканях и выделением аналогичных эндогенных субстанций. Если регулирующие системы не способны поддержать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), развитию моно- и полиорганной дисфункции. При сепсисе отмечаются глубокое нарушение обмена веществ вследствие выраженной интоксикации, преобладание процессов катаболизма (гипоальбуминемия, диспротеинемия, гипергликемия, гиповитаминоз, анемия). Тяжелые дистрофические изменения приводят к системной полиорганной недостаточности (ПОН), что характерно для поздних, необратимых стадий сепсиса.

Клинические признаки и симптомы

Акушерский сепсис проявляется септицемией и септикопиемией.

Септицемия — острое системное заболевание, протекающее с бактериемией и выраженной интоксикацией. Клиническая картина характеризуется высокой температурой тела (до 40—41° С), повторными ознобами, быстро нарастающей интоксикацией, изменениями ЦНС (вначале наблюдается заторможенность, затем интоксикационный делирий), выраженной тахикардией, тахипноэ, изменением окраски кожных покровов; характерно наличие гипотонии, олигурии, протеинурии. Центральное венозное давление повышено, на ЭКГ отмечаются признаки перегрузки правых отделов сердца. Гемограмма характеризуется высоким лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом нейтрофилов, лимфопенией, анемией. Отмечаются изменения метаболизма: гипонатриемия, гипо- и диспротеинемия.

Септикопиемия характеризуется образованием метастатических очагов гной-



ной инфекции, тяжелыми проявлениями интоксикации, повторными ухудшениями состояния, сменяющимися короткими ремиссиями. В основе септикопиемии лежит интоксикация организма микробными токсинами, продуктами распада микробных тел и пораженных тканей. Чаще всего септикопиемия начинается на 6—9-й день после родов. Она характеризуется высокой температурой тела, ознобами, проливными потами. Состояние тяжелое; отмечаются адинамия, заторможенность или возбужденное состояние, бледность кожных покровов, акроцианоз, выраженная тахикардия, тахипноэ, гипотония. Наряду с тяжелыми проявлениями общей интоксикации имеется синдром ПОН и полисистемной недостаточности: дисфункция в системе гемостаза (коагулопатия потребления), нарушения функции дыхания, сердечной деятельности, почечная и печеночная недостаточность, нарушения функции ЦНС, а также симптомы поражения органов и тканей соответственно локализации метастатических очагов. В крови определяются лейкоцитоз, значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, резкое повышение СОЭ. Наряду с органными поражениями у больных с септикопиемией нарушается функциональное состояние многих систем: снижение функции коркового вещества надпочечников, нарушения водно-электролитного, углеводного, белкового, азотистого обменов; появление ДВС-синдрома. Возникновение вторичных очагов инфекции сопровождается усилением лихорадки, интоксикации. Наиболее часто вторичные гнойники образуются в легких, почках, печени, мозговых оболочках, мозге.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз сепсиса основывается на выявлении первичного очага инфекции и синдрома ПОН. Определение тяжести этого синдрома основано на оценке количества пораженных органов и степени их функциональных нарушений. Обычно выделяют сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную, печеночную, надпочечниковую недостаточность, ДВС-синдром.

Диагностические критерии сепсиса:

- при септикопиемии — обнаружение одного или нескольких очагов метастатического поражения;
- для септицемии характерны признаки интоксикационного синдрома с выраженными расстройствами микроциркуляции и центральной гемодинамики, наличие ДВС-синдрома.

Методы исследования:

- микробиологическое исследование крови (особенно при ознобах), отделяемого из матки и других инфекционных очагов с количественной оценкой микробной обсемененности;
- общий анализ крови: для сепсиса характерны лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофилез с резко выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения;
- биохимический анализ крови: наблюдаются нарушение белкового обмена, развитие метаболического ацидоза и респираторного алкалоза, изменение показателей липидного обмена, увеличение содержания азотистых шлаков и др.;
- исследование системы гемостаза: выявляются тромбоцитопения, уменьшение концентрации фибриногена, признаки развития картины ДВС-синдрома;
- общий анализ мочи: при сепсисе можно наблюдать протеинурию, лейкоцитурию, цилиндрурию, бактериурию;
- УЗИ органов брюшной полости, матки, почек, молочных желез;
- рентгенологическое исследование легких, органов брюшной полости, при необходимости почек;
- ЭКГ.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз акушерского сепсиса проводят с тяжелой формой эндометрита, острым гнойным пиелонефритом с нарушением уродинамики, общи-

7*—1702

ми инфекционными заболеваниями, терапевтическими заболеваниями, протекающими с высокой лихорадкой, у родильниц и у женщин после аборта.

Клинические рекомендации

При синдроме ПОН больные должны быть переведены в отделение интенсивной терапии для обеспечения мониторинга жизненно важных функций организма и проведения адекватного патогенетического лечения.

Основные принципы терапии акушерского сепсиса: санация первичного очага инфекции; одновременно с воздействием на очаг инфекции проводится комплексная антибактериальная (АТ), инфузионно-трансфузионная, детоксикационная, общеукрепляющая, десенсибилизирующая, иммунокорригирующая, симптоматическая, гормональная терапия, коррекция нарушений гемостаза и нарушений функции жизненно важных органов, а также применяются эфферентные методы.

Санация первичного очага

При наличии первичного очага в матке производят вакуум-аспирацию или выскабливание стенок послеродовой матки. Экстирпация матки показана при перитоните после кесарева сечения, при некротическом эндометрите, при неэффективности терапии септического шока и сепсиса с почечно-печеночной недостаточностью.

При наличии гнойного очага в молочной железе, постинъекционном абсцессе, абсцессе в области послеоперационной раны вскрывают гнойник, эвакуируют гной, иссекают некротизированные ткани и дренируют рану.

При возникновении гнойного очага в легких, плевре, почке, печени, развитии гнойного менингита, септического эндокардита родильницам необходима специализированная помощь. Лечение проводят по принципам общей гнойной хирургии: дренирование гнойников на фоне общей комплексной терапии.

Антибактериальная терапия

Одновременно с санацией гнойного очага проводят эмпирическую АТ с применением ЛС широкого спектра действия с учетом обсемененности первичного очага инфекции, клинических проявлений и наиболее вероятного возбудителя сепсиса. ЛС назначают в максимально допустимой терапевтической дозировке.

После идентификации возбудителя при необходимости проводят коррекцию АТ. Ее продолжают в течение 14—20 дней и заканчивают через 2—3 дня после нормализации температуры тела и лабораторных показателей.

При послеродовой инфекции, обусловленной ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, можно проводить монотерапию антибиотиками супершировкого спектра действия или комплексную АТ цефалоспоринами или ингибиторозащищенными пенициллинами, воздействующими на грамположительную и грамотрицательную микрофлору, в сочетании с метронидазолом или линкозамидами, эффективными в отношении анаэробов.

Монотерапия:

Имипенем/циластатин в/в 0,5—1 г 3—4 р/сут, 14—20 сут ***или***
Меропенем в/в 0,5—1 г 3 р/сут, 14—20 сут ***или***
Цефепим в/в 1—2 г 2 р/сут, 14—20 сут ***или***
Цефоперазон/сульбактам в/в 2 г 2 р/сут, 14—20 сут.

Комбинированная терапия:

Цефотаксим в/в 1—2 г 3 р/сут, 14—20 сут ***или***
Цефтазидим в/в 1—2 г 3 р/сут, 14—20 сут ***или***
Цефоперазон в/в 1—2 г 2 р/сут, 14—20 сут ***или***
Цефтриаксон в/в 1—2 г 2 р/сут, 14—20 сут

\+

Амикацин в/м 15—20 мг/кг/сут в 1—2 введения, 14—20 сут ***или***
Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут, 14—20 сут ***или***

Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут,
14—20 сут

+

Клиндамицин в/в или в/м 0,3—0,6 г
3 р/сут, 14—20 сут ***или***
Линкомицин в/в или в/м 0,6 г 3 р/сут,
14—20 сут ***или***
Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,
14—20 сут

или

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г
3 р/сут, 14—20 сут

+

Амикацин в/м 15—20 мг/кг/сут
в 1—2 введения, 14—20 сут ***или***
Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут,
14—20 сут ***или***
Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут,
14—20 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,
14—20 сут

или

Левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут,
14—20 сут ***или***
Офлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,
14—20 сут ***или***
Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,
14—20 сут ***или***
Ципрофлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут,
14—20 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,
14—20 сут.

При лечении акушерского сепсиса, возбудителем которого является *S. aureus*, применяют:

Оксациллин в/в 2—3 г 4 р/сут,
14—20 сут ***или***
Цефазолин в/в 2 г 3 р/сут,
14—20 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут,
14—20 сут.

При выявлении метициллинорезистентного *S. aureus* лечение проводят по следующей схеме:

Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут,
14—20 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 2—3 р/сут,
14—20 сут.

Профилактика грибковой суперинфекции

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции применяются **антимикотики**.

ЛС выбора:

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г
1 р/сут 1 р/нед.

Альтернативные ЛС:

Нистатин внутрь 500 000. ЕД 4 р/сут,
14—20 сут.

Другие методы лечения, применяемые в комплексной терапии сепсиса

Проводимая при сепсисе **многокомпонентная инфузионно-трансфузионная терапия** направлена на устранение гиповолемии, расстройств сердечной деятельности, нарушений периферической гемодинамики и транскапиллярного обмена; коррекцию нарушений водно-электролитного, кислотно-основного состояния и гемостаза; устранение анемии, гипопротеинемии.

Используют декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000, декстран, средняя молекулярная масса 30 000—45 000, натрия гидрохлорид, гидроксиэтилированный 6—10% крахмал, альбумин 10%, раствор натрия хлорида 0,9%, натрия ацетат/натрия хлорид/калия хлорид, натрия ацетат/натрия хлорид, 5% раствор декстрозы и т.д.

Для коррекции нарушений в системе гемостаза применяются **антикоагулянты** (гепарин натрий, надропарин кальций, далтепарин натрий, эноксапарин натрий) и **дезагреганты** (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, пентоксифиллин).

Для повышения иммунитета применяются: ЛС, содержащие экстракты тимуса крупного рогатого скота, иммуноглобулины для в/в введения (иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM), интерферон альфа-2b).

При склонности к развитию артериальной гипотонии показано применение **ГКС** (преднизолон, гидрокортизон).

В составе комплексной терапии необходимо применять **антигистаминные сред-**

ства: дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратидин, кетотифен и др.

Для предупреждения развития дисбактериоза необходимо назначать эубиотики: бифидумбактерии, споры бактерий культуры IP 5832, лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis v. liberorum, Streptococcus faecium* и др.

Общеукрепляющая терапия: полноценное питание с большим содержанием витаминов, витаминотерапия, применение анаболических стероидных гормонов, дополнительное парентеральное питание специальными смесями.

При наличии показаний применяются **эфферентные методы лечения**.

Оценка эффективности лечения

Эффективность комплексной терапии ЛС оценивают на основании следующих параметров: эффективности антимикробной терапии, устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном и в метастатическом инфекционном очаге, отсутствия новых метастатических инфекционных очагов, исчезновения бактериемии, стабилизации состояния больной, купирования реакции системного воспаления, устойчивого регресса ПОН, нормализации лабораторных показателей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Лечение сепсиса должно включать санацию первичного гнойного очага и комплексную общую терапию: антибактериальную, инфузионную, иммунокорригирующую, симптоматическую, детоксикационную. Используют антибиотики широкого спектра действия, эффективные против возбудителей послеродовой инфекции. Ошибочными являются отказ или нерациональное запоздалое выполнение санации очага инфекции, неправильный подбор антибиотиков, недостаточная их дозировка и продолжительность лечебного курса, что почти в 2 раза ухудшает результаты лечения сепсиса.

Ошибки и необоснованные назначения

- Недооценка состояния больной.
- Запоздалая и неэффективная санация гнойного очага.
- Нерациональное применение антибиотиков без учета характера возбудителя в зависимости от локализации первичного инфекционного процесса.
- Необоснованное длительное применение одних и тех же антибиотиков в отсутствие их эффективности в течение 48—72 ч.

Прогноз

Сепсис является наиболее тяжелым осложнением гнойного процесса, лечение которого сложно и не всегда приводит к благоприятным исходам. Летальность при сепсисе остается высокой и достигает 20—30%. Поэтому чрезвычайно важно проводить профилактику развития сепсиса, включающую санацию гнойного очага и адекватную терапию начальных проявлений инфекции.

Литература

1. *Белобородов В.Б. Проблема полиорганной недостаточности у больных с сепсисом. Инфекция и антимикробная терапия, 2001; 3: 72—76.*
2. *Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Русфармамед, 1996.*
3. *Делина Т.Н., Роговая О.Н., Овсяник М.А. Современные взгляды на проблему акушерского сепсиса. Медико-социальные проблемы семьи, 2001; 1: 98—106.*
4. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Т.А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы). М.: МИА, 1998.*

5. *Манухин И.Б., Бурдули Г.М., Селиванов Г.Б. Сепсис после осложненных родов. Акуш. гин., 2000; 5: 34—38.*
6. *Озолиня Л.А., Бахарев И.В., Сорокина А.В. Гнойно-воспалительные послеродовые осложнения и пути их профилактики. Проблемы беременности, 2002; 6: 48—54.*
7. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.*
8. *Рациональная антимикробная терапия: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.*
9. *Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему. Клиническая антимикробная химиотерапия, 2000; 1: 4—10.*
10. *Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. М.: Медицинское издательство, 2003.*
11. *Серов В.Н., Оглоблина Г.О., Белова Л.А. и др. Принципы интенсивной терапии акушерского сепсиса и септического шока. Рос. мед. журн., 2000; 5: 3—8.*

Септический шок

Указатель описаний ЛС

Септический шок (СШ) — состояние периферического сосудистого коллапса, вызванное эндотоксинами грамотрицательных и реже — экзотоксинами грамположительных бактерий. В основе его лежит тяжелое распространенное поражение капилляров и связанные с этим метаболические нарушения.

В акушерской практике СШ возникает как тяжелейшее осложнение инфицированных, особенно криминальных, абортов, хориоамнионита, послеродовых и послеоперационных гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), мастита, пиелонефрита.

Благоприятным фоном для его развития является осложненное течение беременности, обусловленное гестозом, бактериальными и вирусными инфекциями, невынашиванием, заболеваниями почек, печени, геморрагическими осложнениями и пр.

Эпидемиология

Частота септического шока, по данным различных авторов, вариабельна и колеблется от 3 до 10% от всех случаев ГВЗ в акушерстве и гинекологии.

Этиология и патогенез

В 95% случаев возбудителями СШ являются грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и грамотрицательные анаэробы (*Bacteroides* spp.), грамотрицательные микроорганизмы *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., стрептококки группы А и В, а также ассоциации аэробных и анаэробных бактерий.

Важную роль в развитии СШ и неблагоприятного исхода заболевания играет высокая концентрация в плазме эндотоксина грамотрицательных бактерий и экзотоксина грамположительной флоры, под влиянием которых происходит активация каскадных систем: свертывания, противосвертывания, калликреин-кининовой, комплемента; активация макрофагов с продукцией провоспалительных цитокинов; активация клеток-мишеней и высокое метаболическое напряжение; повреждение эндотелия сосудов с характерными поражениями органов, формирование клинико-лабораторных признаков полиорганной недостаточности (ПОН). ПОН развивается в результате сложных метаболических и иммунных реакций, приводящих к нару-

шению транскапиллярного обмена и существенным морфологическим и функциональным изменениям. СШ является финальной стадией этих нарушений.

Патоморфологические изменения внутренних органов у больных, погибших от СШ, характеризуются наличием большого количества тромбоцитарно-фибриновых тромбов в русле микроциркуляции почек, печени, надпочечников, гипофиза, ЖКТ, сочетающихся с многочисленными участками кровоизлияний.

Клинические признаки и симптомы

Обычно СШ предшествует тяжелая прогрессирующая бактериальная инфекция. Заболевание начинается с резкого повышения температуры тела до 39—40° С, потрясающих ознобов, интенсивного потоотделения; наблюдаются дезориентация, одышка, отмечается резкое снижение АД вплоть до развития коллапса и потери сознания. Развивается синдром ПОН: сердечно-сосудистые расстройства (нарушение ритма, ишемия миокарда, нарушения микроциркуляции, артериальная гипотония), дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром, тахипноэ, гипоксия), нервно-психические расстройства (возбуждение, судороги, сопор, кома), нарушения функции почек (олигурия, гиперазотемия, гиперкреатининемия), нарушения функции печени (желтуха, повышение активности ферментов плазмы), дисфункция ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), выраженные изменения гемограммы и биохимических показателей крови (тромбоцитопения, анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, метаболический ацидоз), выраженные изменения в системе гемостаза (развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови).

Различают **3 фазы развития СШ**:

- **I — ранняя**, или **«теплая», фаза** характеризуется повышением температуры тела до 38—40° С, ознобами, тахикардией, снижением систолического артериального давления (САД) до 95—85 мм рт. ст. Почасовой диурез снижен до 30 мм/ч. Продолжительность этой фазы составляет несколько часов и зависит от тяжести инфекции;
- **II — поздняя**, или **«холодная», фаза** определяется субнормальной температурой тела, геморрагиями. Кожа на ощупь холодная, влажная. Отмечаются выраженная артериальная гипотония (САД снижено до 70 мм рт. ст.), акроцианоз, быстрый нитевидный пульс, нарушение чувствительности кожи, олигурия;
- **III — необратимый СШ, «финальная» фаза** характеризуется падением САД, анурией, респираторным дистресс-синдромом и комой.

Шоковый индекс Альговера (отношение частоты пульса к величине САД) в норме составляет 0,5—0,6, при шоке I степени он составляет 0,8, при шоке II степени — 0,9—1,2, при шоке III степени — 1,3 и более.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз СШ основывается на анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Своевременная диагностика возможна лишь при систематическом контроле (мониторинге) за состоянием больной: регистрация основных параметров (АД, центрального венозного давления, пульса, числа дыханий, почасового диуреза, числа тромбоцитов) должна проводиться каждые 3—6 ч.

Обязательным является исследование формулы крови, мочи, системы гемостаза (количества тромбоцитов, фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина, продуктов деградации фибрина и фибриногена, антитромбина III, агрегации тромбоцитов); определение в сыворотке крови концентрации электролитов, белка, глюкозы, мочевины, креатинина, газов артериальной крови, pH, печеночных тестов; бактериологическое исследование крови во время ознобов и отделяемого из очагов воспаления (мочи, лохий,

молока, раневого отделяемого) с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам и уровня микробной обсемененности. По показаниям необходимы рентгенологическое исследование грудной клетки, брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, почек, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Дифференциальный диагноз

Проводят на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований с другими видами шока (анафилактическим, геморрагическим, токсическим), с эмболией околоплодными водами, острыми инфекционными заболеваниями.

Клинические рекомендации

Пациенткам с СШ лечение должно проводиться в отделении реанимации и интенсивной терапии, т.к. они нуждаются в мониторинге жизненных функций.

Санация очага инфекции, оперативное лечение

Осуществляют **санацию очага инфекции**. При СШ, развившемся на фоне неполного инфицированного (особенно внебольничного) аборта, производят инструментальную ревизию и опорожнение матки с помощью выскабливания сразу при поступлении больной в стационар.

В отсутствие эффекта от инструментального удаления инфицированных остатков плодного яйца на фоне проводимой комплексной терапии производят **экстирпацию матки с трубами**. Экстирпацию матки с трубами производят также при перитоните после кесарева сечения, при некротическом эндометрите, неэффективной терапии СШ у женщин с печеночно-почечной недостаточностью.

Антибактериальная терапия

Проводят массивную длительную целенаправленную АТ, которую следует начинать с использования антибиотиков широкого спектра действия с учетом функционального состояния почек.

При СШ, обусловленном ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, можно проводить монотерапию антибиотиками сверхширокого спектра действия или комплексную АТ цефалоспоринами или ингибиторозащищенными пенициллинами в сочетании с метронидазолом или линкозамидами.

Монотерапия:

Имипенем/циластатин в/в 0,5–1 г 3–4 р/сут, 7–10 сут ***или***

Меропенем в/в 0,5–1 г 3 р/сут, 7–10 сут ***или***

Цефепим в/в 1–2 г 2 р/сут, 7–10 сут ***или***

Цефоперазон/сульбактам в/в 2 г 2 р/сут, 7–10 сут.

Комбинированная терапия:

Цефотаксим в/в 1–2 г 3 р/сут, 7–10 сут ***или***

Цефтазидим в/в 1–2 г 3 р/сут, 7–10 сут ***или***

Цефоперазон в/в 1–2 г 2 р/сут, 7–10 сут ***или***

Цефтриаксон в/в 1–2 г 2 р/сут, 7–10 сут

\+

Амикацин в/м 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения, 7–10 сут ***или***

Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут, 7–10 сут ***или***

Нетилмицин в/м 4–7,5 мг/кг/сут, 7–10 сут

\+

Клиндамицин в/в или в/м 0,3–0,6 г 3 р/сут, 7–10 сут ***или***

Линкомицин в/в или в/м 0,6 г 3 р/сут, 7–10 сут ***или***

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, 7–10 сут

или

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 7–10 сут

\+

Амикацин в/м 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения, 7–10 сут ***или***

Гентамицин в/м 3–5 мг/кг/сут, 7–10 сут ***или***

Нетилмицин в/м 4—7,5 мг/кг/сут, 7—10 сут

\+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, 7—10 сут

или

Левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут, 7—10 сут ***или***

Офлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, 7—10 сут ***или***

Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, 7—10 сут ***или***

Ципрофлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, 7—10 сут

\+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, 7—10 сут.

Если возбудителем является *Staphylococcus aureus*, применяют:

Оксациллин в/в 2—3 г 4 р/сут, 7—10 сут ***или***

Цефазолин в/в 2 г 3 р/сут, 7—10 сут

\+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, 7—10 сут.

При выявлении метициллинорезистентного *S. aureus* лечение проводят по следующей схеме:

Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут, 7—10 сут

\+

Метронидазол в/в 0,5 г 2—3 р/сут, 7—10 сут.

Профилактика грибковой суперинфекции

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции применяют **антимикотики**.

ЛС выбора:

Флуконазол в/в 0,1 г или внутрь 0,15 г 1 р/сут 1 р/нед.

Альтернативные ЛС:

Нистатин внутрь 500 000. ЕД 4 р/сут, 7—10 сут.

Другие методы, применяемые в комплексной терапии

ГКС (гидрокортизон вводят каждые 2 ч до выведения больной из СШ) улучшают микроциркуляцию, увеличивают сердечный выброс, ослабляют действие эндотоксина, снижают возможность побочных реакций в связи с применением высоких доз антибиотиков. Сердечную деятельность поддерживают введением **инотропных ЛС** (норадреналин, допамин, добутамин).

Проводят **коррекцию нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния с восполнением объема циркулирующей крови**. Используют декстраны, средняя молекулярная масса 30 000—40 000; декстран, средняя молекулярная масса 30 000— 45 000; натрия гидрохлорид, гидроксиэтилированный 6—10% крахмал, альбумин 10%, раствор натрия хлорида 0,9%, натрия ацетат/натрия хлорид/калия хлорид, натрия ацетат/натрия хлорид, 5% раствор декстрозы.

Для коррекции нарушений в системе гемостаза применяют антикоагулянты (гепарин натрий, надропарин кальций, далтепарин натрий, эноксапарин натрий), дезагреганты (ацетилсилициловая кислота, дипиридамол, пентоксифиллин).

Противотромботическую терапию необходимо сочетать с восполнением уровня антитромбина III и плазминогена за счет переливания свежей или свежезамороженной плазмы.

При возникновении сильных кровотечений, обусловленных избыточной фибринолитической активностью, показано снижение дозы гепарина и применение гемостатических ЛС.

Проводят **коррекцию дыхательной недостаточности** (инвазивная и неинвазивная искусственная вентиляция легких).

При **олигурии** на фоне достаточного объема циркулирующей крови применяют фуросемид в сочетании с осмотическими диуретиками (маннит). Прогноз благоприятен, если почасовой диурез составляет не менее 30—60 мл.

Для повышения иммунитета применяют иммуноглобулины для в/в введения, экстракты тимуса крупного рогатого скота, системные энзимы.

Проводят **симптоматическую терапию**, коррекцию расстройств гемодинамики. .

Применяют **десенсибилизирующие ЛС**: дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, лоратидин, кетотифен и др.

Необходимо назначение **ЛС, расширяющих периферические сосуды** (бенциклан, папаверин, дротаверин). Особенно важно применение этих средств в начальной стадии шока.

Для предупреждения развития дисбактериоза в составе комплексной терапии необходимо назначать эубиотики: бифидумбактерин, споры бактерий культуры IP 5832, лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium infantis v. liberorum* + *streptococcus faecium* и т.д.

В тяжелых случаях показаны плазмаферез и другие методы экстракорпоральной **детоксикации**.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является нивелирование признаков СШ.

Динамическое наблюдение за пациенткой в ходе проведения интенсивной терапии СШ должно осуществляться на основе контроля показателей лабораторных данных, оценки эффективности антимикробной терапии, функционального состояния отдельных органов и систем. Это позволяет внести своевременные коррективы в терапию, предупредить прогрессирование системного воспаления и нарастания органной дисфункции.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При СШ комплексную терапию следует начинать как можно раньше, т.к. тяжелые изменения в организме человека наступают через 12—15 ч от начала заболевания. При назначении антибактериальных средств необходимо принимать во внимание состояние выделительной функции почек. В некоторых случаях при применении антибиотиков с бактерицидным типом действия не исключается возможность быстрой и массивной деструкции грамотрицательных бактерий и поступления эндотоксинов в кровь, что может усугубить картину СШ.

Ошибки и необоснованные назначения

Основными ошибками являются:
- запоздалая и неэффективная санация очага инфекции, включая несвоевременное оперативное пособие;
- нерациональное применение антибиотиков;
- неадекватная инфузионная терапия;
- недостаточное введение ГКС.

Прогноз

Прогноз при СШ тем благоприятнее, чем ранее произведена санация очага инфекции (чаще всего инструментальная ревизия полости матки, аспирация содержимого матки) и начата комплексная терапия.

Главными факторами, определяющими исход при СШ, является тяжесть и количество органных дисфункций. Важную роль играет адекватная и своевременная АТ. Выбор ЛС определяется спектром их действия, фармакокинетикой, а также тяжестью состояния больной. Неадекватная стартовая схема АТ существенно (на 15—30%) повышает летальность больных с СШ. Для больных, находящихся в критическом состоянии, нуждающихся в проведении функциональной поддержки, запаздывание с их назначением и проведением может иметь фатальное значение.

Литература

1. *Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Справочник по акушерству и гинекологии. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 1996.*
2. *Гельфанд Б.Р., Мамонтова О.А., Гельфанд Е.Б. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Consilium medicum. Хирургия, 2002; 1 (приложение): 12—14.*

3. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Русфармамед, 1996.
4. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Триада-Х, 2001.
5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 1998.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: Руссо, 2001.
7. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. М.: Медицинское издательство, 2003.
8. Серов В.Н., Оглоблина Г.О., Белова Л.А. и др. Принципы интенсивной терапии акушерского сепсиса и септического шока. Рос. мед. журн., 2000; 5: 3—8.

Глава 18. Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов

Инфекционные заболевания женских половых органов являются самой частой нозологической группой, с которой приходится сталкиваться акушерам-гинекологам.

Инфицирование и развитие воспалительного процесса в половых органах во время беременности может нарушать ее нормальное течение. Изменение микробиоценоза влагалища снижает активность биологических барьеров на пути восходящего инфицирования, в результате чего повышается риск невынашивания беременности, развития внутриамниотических осложнений, фетоплацентарной недостаточности и задержки внутриутробного роста плода, преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов. Внутриутробное инфицирование плода может привести к развитию у него специфического инфекционного процесса или даже к его антенатальной гибели. В России подтвержденная частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов составляет около 10%, уступая только внутриутробной асфиксии, респираторным расстройствам и врожденным аномалиям. Существенную роль инфекции играют и в структуре ранней неонатальной смертности, где они занимают 2—3-е место. Также повышается частота гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний у матерей в послеродовом периоде. Удельный вес генитальных инфекций в структуре материнской и перинатальной заболеваемости составляет около 60%.

В данной главе представлены современные подходы к диагностике, лечению, ведению беременности и профилактике внутриутробного инфицирования при сопутствующих инфекционных заболеваниях женских половых органов.

Бактериальный вагиноз и беременность

Указатель описаний ЛС

Бактериальный вагиноз (БВ) — общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением содержания или отсутствием *Lactobacillus* spp. в отделяемом влагалища.

Эпидемиология

Частота выявления БВ у беременных групп высокого риска достигает 35—37%.

К группе риска развития БВ относятся:

- беременные с сопутствующими воспалительными заболеваниями половых органов в момент осмотра и в анамнезе;
- пациентки с нарушением микроценоза кишечника;
- женщины, длительно использовавшие перед наступлением беременности внутриматочные контрацептивы;
- беременные после проведения антибактериальной терапии;
- пациентки с высоким инфекционным индексом (отношение суммы случаев острых респираторных заболеваний к возрасту) и нарушенным местным иммунитетом.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез бактериального вагиноза подробно описаны в *главе «Гинекологические заболевания»*.

Осложнения беременности на фоне БВ связаны с воспалительными заболеваниями малого таза, которые часто развиваются на фоне высокой концентрации в нижних отделах полового тракта условно-патогенных микроорганизмов.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления этого заболевания подробно описаны в *главе «Гинекологические заболевания»*.

БВ оказывает существенное влияние на течение беременности.

Возможно развитие следующих **осложнений у матери и плода**:

- хориоамнионит;
- синдром инфицированности околоплодных вод;
- задержка внутриутробного развития и внутриутробное инфицирование плода;
- самопроизвольное прерывание беременности и преждевременные роды;
- преждевременный разрыв плодного пузыря;
- гнойно-септические осложнения у матери в послеродовом периоде;
- гнойно-септические осложнения у ребенка в неонатальном периоде.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз БВ основывается на данных клинических и лабораторных исследований *(см. главу «Гинекологические заболевания»)*.

Микроскопическое исследование мазка из влагалища, окрашенного по Граму, — наиболее информативный метод диагностики, который позволяет:

- определить состояние эпителия влагалища и наличие «ключевых» клеток;
- выявить резкое снижение содержания *Lactobacillus* spp. или полное их отсутствие;
- оценить общую микробную обсемененность;
- определить состав микрофлоры;
- доказать отсутствие лейкоцитарной инфильтрации.

Необходима **комплексная оценка** состояния системы мать—плацента—плод:

- УЗИ матки, плаценты, плода;
- оценка маточно- и фетоплацентарного кровотока с помощью допплеровского исследования;
- анализ показателей кардиотокограммы и биофизического профиля плода.

Дифференциальный диагноз

БВ следует дифференцировать от следующих заболеваний:

- кандидозного вульвовагинита;
- урогенитального трихомониаза;
- микоплазмоза

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения БВ:

- элиминация облигатно-анаэробных микроорганизмов;
- восстановление нормальной флоры влагалища;
- предупреждение развития суперинфекции (грибы, энтеробактерии и др.).

Комплексное лечение БВ включает также:

- профилактику и лечение осложнений беременности (угроза прерывания, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития плода и др.);
- коррекцию нарушений иммунного статуса.

Противомикробная терапия

На **первом этапе лечения** применяют ЛС, активные против анаэробных микроорганизмов. Лечение проводят с учетом срока беременности *(см. «Ошибки и необоснованные назначения»)*.

ЛС выбора:

Метронидазол внутрь 0,5 г 2 р/сут или 0,25 г 3 р/сут, 7 сут или во влагалище 5 г 0,75% гель 1—2 р/сут, 5—7 сут.

Альтернативные ЛС:

Метронидазол внутрь 2 г, однократно ***или***
Нистатин/нифурател во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут ***или***
Орнидазол внутрь 0,5 г 2 р/сут, 5 сут или 1,5 г, однократно перед сном ***или***
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут.

ЛС для местного применения имеют преимущества из-за прямого действия на возбудителей, что позволяет назначать их в более низких дозах и снизить частоту побочных реакций.

В случае подозрения на смешанную инфекцию до идентификации возбудителя целесообразно местно применять антисептические средства:

Хлоргексидин во влагалище 0,016 г (1 свеча) 2 р/сут, 7—10 сут.

Одновременно с противомикробными ЛС, активными против анаэробных микроорганизмов, для профилактики кандидоза назначают **противогрибковые ЛС** для местного применения:

Клотримазол во влагалище 100 мг (1 вагинальная табл.) на ночь, 6 сут ***или***
Кетоконазол во влагалище 400 мг (1 свеча) на ночь, 3—5 дней ***или***
Натамицин во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 6 сут ***или***
Эконазол во влагалище 1 свеча на ночь, 3 сут.

При проведении терапии комбинированными ЛС дополнительно противогрибковые ЛС не назначают.

Восстановление микрофлоры влагалища

Второй этап лечения — восстановление нормального микроценоза влагалища:

Бифидобактерии бифидум во влагалище 1 свеча на ночь, 7—10 сут ***или***
Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 7—10 сут.

Эти ЛС назначают лишь в отсутствие дрожжеподобных грибов в отделяемом из влагалища.

Иммунотерапия

При необходимости проводится **коррекция нарушений иммунного статуса.**

ЛС выбора:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза, при рецидиве заболевания — повторный курс.

Альтернативные ЛС:

Женьшеня экстракт внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес ***или***
Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут ***или***
Лимонника плоды, настойка, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес ***или***
Системные энзимы внутрь 3—5 драже 3 р/сут, 1 мес ***или***
Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения БВ:
- исчезновение клинических проявлений;
- нормализация лабораторных показателей;
- благоприятный исход беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

К побочным эффектам проводимой фармакотерапии можно отнести:
- индивидуальную непереносимость ЛС или развитие побочных реакций;
- большое число рецидивов, возникающих в различные сроки после лечения;
- развитие урогенитального кандидоза.

Ошибки и необоснованные назначения

В связи с возможным отрицательным воздействием на эмбрион как системную, так и местную терапию антианаэробными ЛС, относящимися к группе нитроимидазолов, можно проводить только во II—III триместрах беременности.

Применение в I триместре беременности защищенных ингибиторами β-лактамаз пенициллинов нецелесообразно в виду их низкой эффективности.

Прогноз

Риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод при БВ возрастает в 2,6—3,8 раза, риск развития послеродовых гнойно-септических осложнений у родильниц — в 3,5—5,8 раза.

Литература

1. *Анкирская А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Т.Р., Муравьева В.В. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение. Росс. мед. журн., 1998; 5: 276—284.*

2. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А., Саркисов С.Э. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учебное пособие. М.: ВУНМЦ VРНА, 1999.
3. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.
4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Вульвовагиниты (в помощь практическому врачу). Гинекология, 2002; 3: 122–125.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальная инфекция. М.: Династия, 2003; с. 140.

Генитальный герпес и беременность

Указатель описаний ЛС

Генитальный герпес (ГГ; герпес половых органов) — одна из форм герпетической инфекции, передаваемая половым путем, характеризующаяся появлением высыпаний в области половых органов или протекающая бессимптомно.

Эпидемиология

По официальным данным, распространенность ГГ в России в 2001 г. составила 19%. Частота неонатального инфицирования детей вирусом простого герпеса (ВПГ) варьирует от 0,002 до 0,05%.

Несмотря на относительную редкость неонатального герпеса, тяжесть его проявлений и неблагоприятный прогноз для новорожденного делают весьма актуальной разработку рациональных подходов к диагностике, лечению и в особенности профилактике этого крайне тяжелого заболевания.

Классификация

Выделяют следующие клинико-морфологические формы ГГ:
- первый эпизод первичной инфекции;
- первый рецидив первичной инфекции;
- рецидивирующий ГГ;
- бессимптомный (атипичный) ГГ.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез генитального герпеса подробно описаны в *главе «Гинекологические заболевания»*.

Беременность не повышает риск развития осложнений ГГ. Однако при инфицировании ВПГ или реактивации ГГ во время беременности существует риск интра- и неонатального инфицирования плода.

Выделяют следующие **пути проникновения ВПГ к эмбриону и плоду**:
- трансплацентарный (при наличии вирусемии);
- восходящий, или трансцервикальный;
- нисходящий, или трансовариальный (встречается крайне редко);

- контактный — заражение плода при прохождении через инфицированные родовые пути матери.

Наиболее высока вероятность внутриутробного и неонатального инфицирования при первом эпизоде первичной инфекции.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления различных клинико-морфологических форм герпетической инфекции подробно описаны в соответствующей подглаве *(см. главу «Гинекологические заболевания»)*.

Во время беременности ГГ в большинстве случаев протекает атипично, что представляет наибольшую эпидемическую опасность, т.к. происходит активное выделение вируса без ярких клинических проявлений болезни, побуждающих пациенток обращаться к врачу.

При внутриутробном инфицировании в I триместре беременности возможно развитие следующих осложнений:
- самопроизвольных абортов;
- задержки внутриутробного развития плода и неразвивающейся беременности;
- пороков развития плода.

Инфицирование при сроке беременности более 20 недель может вызывать:
- хориоамнионит;
- мало- или многоводие;
- антенатальную гибель плода;
- поздние выкидыши и преждевременные роды.

Внутриутробное инфицирование на поздних сроках беременности проявляется ранним развитием клинической картины неонатальной инфекции.

В подавляющем большинстве (85%) случаев инфицирование новорожденного происходит при его прохождении по родовому каналу, при этом передача инфекции возможна как при наличии очагов повреждения в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса.

Неонатальный герпес может проявляться:
- локализованным поражением кожных покровов и слизистых оболочек с появлением характерной сыпи;
- локализованным поражением ЦНС с развитием энцефалита;
- генерализованным поражением печени, легких, ЦНС, кожи.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ГГ устанавливают на основании изучения анамнеза и жалоб пациентки, результатов клинико-лабораторного обследования.

При сборе анамнеза обращают внимание на:
- условия труда и быта (тяжелый физический труд, переутомление, частые стрессы);
- состояние здоровья супруга (партнера);
- наличие частых беспорядочных половых связей;
- рецидивирующие вагиниты, цервициты, эктопии шейки матки, плохо поддающиеся лечению;
- наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, дисфункций яичников, первичного или вторичного бесплодия.

Большое значение имеют **течение и исход предыдущих беременностей**:
- самопроизвольные выкидыши;
- неразвивающаяся беременность;
- пороки развития плода;
- хроническая плацентарная недостаточность;
- гипоксия и/или задержка развития плода;
- преждевременные роды;
- внутриутробная инфекция;
- антенатальная гибель плода;
- заболевания новорожденного (везикулезные высыпания, конъюнктивит, пневмония, синдром дыхательных расстройств, воспалительные изменения в головном мозге, гипотрофия, тимо- и гепатоспленомегалия, сепсис и др.).

Применяемые **лабораторные методы** диагностики ГГ подробно описаны в *главе «Гинекологические заболевания»*.

Дифференциальный диагноз

Проводят на основании анамнеза, жалоб пациентки и результатов клинико-лабораторного обследования. Необходимо исключить сифилис, мягкий шанкр и другие заболевания, приводящие к развитию язв в области половых органов.

Клинические рекомендации

Тактика лечения зависит от срока беременности и клинической формы ГГ.

Прерывание беременности и оперативное родоразрешение

В I триместре беременности при выявлении и подтверждении диагноза **первого эпизода первичного ГГ** ставят вопрос о прерывании беременности по медицинским показаниям.

Кесарево сечение для профилактики неонатального герпеса рекомендуют производить только при наличии первого эпизода первичной инфекции в течение последних 3—4 недель беременности или при герпетических высыпаниях на половых органах за 2—5 дней до родоразрешения.

Противовирусная терапия

Безопасность специфической противовирусной терапии беременных не доказана.

При возникновении рецидива ГГ в I триместре беременности проводят следующую противовирусную терапию:

Ацикловир, 5% крем, нанести на пораженную поверхность 4—5 р/сут, 5—10 сут ***или***
Трийодрезорцин, 0,25—1% мазь, нанести на пораженную поверхность 4—5 р/сут, 5—10 сут.

При возникновении первого эпизода и рецидива ГГ во II и III триместрах беременности противовирусную терапию проводят по следующей схеме:

Ацикловир внутрь 200 мг 4 р/сут, 5 сут при ГГ на сроке беременности до 36 нед или до родов при ГГ на сроке беременности более 36 нед ***или***
Валацикловир внутрь 500 мг 2 р/сут, 5 сут при ГГ на сроке беременности менее 36 нед или до родов при ГГ на сроке беременности более 36 нед.

Противовирусные ЛС проходят через плаценту, поэтому их следует применять с осторожностью.

Прием противовирусных средств сочетают с **местной терапией**:

Ацикловир, 5% крем, нанести на пораженную поверхность 4—5 р/сут, 5—10 сут ***или***
Трийодрезорцин 0,25—1% мазь, нанести на пораженную поверхность 4—5 р/сут, 5—10 сут.

Иммунотерапия

При ГГ у беременных рекомендуют также применение **иммуномодуляторов** и **системных энзимов**:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25—0,5 г/кг через сутки 3 введения ***или***
Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 1 р/сут, 10 сут

\+

Системные энзимы 3 табл. 3 р/сут, 1—1,5 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- предотвращение инфицирования ребенка.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее часто при применении **противовирусных ЛС** встречаются аллергические реакции, тошнота, рвота.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- длительный (более 2 недель) прием противовирусных ЛС до 36 недель беременности;
- профилактическое лечение ГГ при беременности без клинического или лабораторного подтверждения диагноза.

Прогноз

При генерализованной форме первичного ГГ у беременных прогноз неблагоприятный как для матери, так и плода.

Литература

1. *Серов В.Н., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., Зайдиева З.С. В кн.: Герпетическая инфекция в акушерстве. Под ред. В.И. Кулакова М., 2001.*
2. *Хандсфилд Х. Заболевания, передающиеся половым путем. М.: Бином 2004.*
3. *Oshiro B.T. Protocols for Infections Diseases in Obstetrics and Gynecology 2nd ed. P.B. Mead, et al. (editors). Oxford 2000; 157—170.*
4. *Sweet R.L., Gibbs R.S. (editors). Infections Diseases of the Female Genital. Tract. 3rd ed. Baltimore 1995; 469—479.*
5. *Whitley R.J., Weber T., Pass R. (editors). Herpesvirus Infections in Pregnancy: The 7th Annual Meeting of the International Herpes Management Forum. London 1999; 40—60.*

Гонорея и беременность

Указатель описаний ЛС

Гонорея — инфекционное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, вызываемое *Neisseria gonorrhoeae* и характеризующееся поражением в основном слизистых оболочек мочеполовых органов.

Эпидемиология

По экспертной оценке ВОЗ, ежегодно в мире гонореей заболевают более 200 000 000 человек. В России наиболее высокий уровень заболеваемости гонореей отмечен в 1993 г. (230,9 на 100 000 населения), после чего было зарегистрировано снижение данного показателя. Однако это уменьшение заболеваемости объясняется недостаточной регистрацией больных, особенно женщин, т.к. гонорея у них часто протекает мало- или бессимптомно и выявляется при различных профилактических обследованиях или при развитии осложнений.

Во время беременности частота гонореи повышена у молодых незамужних женщин, особенно в отсутствие постоянного полового партнера.

Классификация

Согласно международной классификации болезней десятого пересмотра, выделяют следующие **клинические формы гонореи**:

- гонорея нижних отделов мочеполового тракта без осложнений;
- гонорея нижних отделов мочеполового тракта с осложнениями;
- гонорея верхних отделов мочеполового тракта и органов малого таза;
- гонорея других органов.

При этом указывается полный топический диагноз.

Этиология и патогенез

Возбудителем гонореи является *Neisseria gonorrhoeae* — грамотрицательный диплококк.

Характерные особенности *N. gonorrhoeae*:

- в организме обычно располагаются внутриклеточно в протоплазме сегментоядерных нейтрофилов;
- способны образовывать L-формы;
- многие штаммы продуцируют β-лактамазу — фермент, разрушающий пенициллин.

Пути инфицирования — чаще половой, реже бытовой через предметы личной гигиены.

Инкубационный период составляет 3—5 суток, иногда увеличивается до 1 месяца.

Инфекция поражает органы, выстланные цилиндрическим и переходным эпителием, поэтому вызванный *N. gonorrhoeae* процесс может развиваться в области цервикального канала, мочеиспускательного канала, парауретральных желез, больших вестибулярных желез, прямой кишки, ротоглотки и конъюнктивы глаз. Локализация инфекции вне мочеполовых органов объясняется различными типами сексуальных контактов.

Воспалительный процесс завершается дегенерацией эпителия, при этом происходит трансформация цилиндрического эпителия в многослойный плоский с явлениями кератинизации.

N. gonorrhoeae способны проникать в кровь, вызывая транзиторную бактериемию, однако диссеминация с образованием гонококковых метастазов в различных органах или развитие сепсиса наблюдается крайне редко.

У женщин гонорея в 30—60% сочетается со следующими заболеваниями, передаваемыми половым путем (ЗППП):
- урогенитальным кандидозом;
- сифилисом;
- урогенитальным микоплазмозом;
- урогенитальным трихомониазом;
- урогенитальным хламидиозом.

Клинические признаки и симптомы

Гонорея у женщин характеризуется многоочаговостью поражения, в 50—60% случаев протекает бессимптомно.

С учетом особенностей строения мочеполовых органов выделяют:
- **гонорею нижнего отдела мочеполового тракта:**
  — уретрит;
  — бартолинит;
  — вестибулит;
  — экзо- и эндоцервицит;
- **восходящую гонорею:**
  — эндометрит;
  — сальпингит;
  — сальпингоофорит;
  — пельвиоперитонит.

Наиболее частое проявление гонореи нижнего отдела мочеполового тракта — **эндоцервицит**.

При **остром уретрите** пациенток беспокоят рези при мочеиспускании.

Воспаление больших желез преддверия влагалища (бартолинит) чаще всего бывает двусторонним, при присоединении вторичной инфекции может развиваться абсцесс.

Восходящая гонорея характеризуется вовлечением в процесс внутренних половых органов, нередко развивается в послеродовом и послеабортном периоде.

Для **острого эндометрита и сальпингоофорита** характерны следующие клинические проявления:
- боли внизу живота;
- повышение температуры тела;
- увеличение матки в размерах, болезненность ее при пальпации;
- признаки двустороннего сальпингоофорита (сильные боли в паховых областях, при бимануальном гинекологическом исследовании пальпируются расширенные отечные болезненные маточные трубы).

Прогрессирование процесса приводит к развитию пиосальпинкса, пиовара, тубоовариальных образований.

При переходе инфекции с придатков матки на брюшину малого таза развивается **пельвиоперитонит**:
- усиливаются боли внизу живота;
- появляются симптомы раздражения брюшины;
- при влагалищном исследовании отмечаются:
  — резкая болезненность пальпации;
  — признаки двустороннего сальпингоофорита;
  — инфильтрация параметрия;

— выбухание заднего свода влагалища.

Основные осложнения гонореи:

- воспалительные заболевания органов малого таза;
- бесплодие;
- внематочные беременности;
- перигепатит;
- диссеминация инфекции (возникает менее чем в 1% случаев), характеризующаяся:
  - — гнойным артритом;
  - — септицемией;
  - — повышением температуры тела;
  - — высыпаниями на коже.

Особенности течения гонореи во время беременности

У беременных чаще всего диагностируют цервицит и вагинит.

Инфицирование *N. gonorrhoeae* органов малого таза, особенно в III триместре беременности, встречается редко. Это, вероятнее всего, связано с тем, что слизистая пробка в цервикальном канале и плодный пузырь являются естественными барьерами для распространения инфекции восходящим путем.

В тех случаях, когда развивается гонококковый сальпингит, у беременных отмечаются острые боли внизу живота, повышение температуры тела. При исследовании и по данным УЗИ определяется тубоовариальное образование.

При бессимптомном течении заболевания инфекция органов малого таза может выявляться во время кесарева сечения или в послеродовом периоде.

У беременных наряду с типичными формами гонококковой инфекции часто встречается гонорейный фарингит, что связано с увеличением числа орогенитальных контактов.

Гонорея во время беременности может привести к развитию следующих **осложнений**:

- самопроизвольному аборту;
- невынашиванию беременности;
- плацентарной недостаточности;
- антенатальной гибели плода;
- хориоамниониту;
- послеродовым инфекциям у матери (эндометрит и/или сальпингит).

Прерывание беременности на фоне гонореи связано с высоким риском развития восходящей инфекции.

При преждевременном излитии околоплодных вод у беременных с недиагностированной или нелеченой гонореей имеется опасность **внутриутробного инфицирования плода**. Первоначальным проявлением **гонококковой инфекции новорожденного** обычно является конъюнктивит. Его клинические признаки появляются впервые в возрасте 2—4 дней, у некоторых детей — после выписки из родильного дома.

Степень тяжести конъюнктивита варьирует от легкого покраснения глаз с липкими или серозно-кровянистыми выделениями до тяжелого отека с гнойными выделениями, изъязвлением роговицы, иридоциклитом и высоким риском развития слепоты в будущем.

Наряду с поражением глаз у ребенка могут развиваться симптомы неонатального сепсиса, менингита. У девочек (изолированно или в сочетании с другими проявлениями инфекции) отмечается вульвовагинит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз гонореи устанавливают на основании данных анамнеза, клинических проявлений заболевания, данных объективного исследования и результатов лабораторной диагностики.

Применяют следующие **лабораторные методы исследования** (для верификации диагноза достаточно выявление *N. gonorrhoeae* с помощью одного метода):

- микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму, из мочеиспускательного канала, цервикального канала, прямой кишки, с задней стенки глотки (выявляются типичные грамотрицательные диплококки);
- иммунофлуоресцентный метод;
- иммуноферментный анализ (мазки из мочеиспускательного канала и моча);
- полимеразная и лигазная цепные реакции (чувствительны для выявления *N. gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*).

Помимо описанных методов, проводят постановку комплекса серологических реакций на сифилис и определение антител к ВИЧ, гепатиту С, HBsAg.

Из обязательных **инструментальных методов обследования** выполняют УЗИ органов малого таза.

Во время беременности обследование проводят при постановке на учет в женской консультации, при сроке беременности 32 недели и перед родами.

При постановке диагноза гонореи беременным обязательно должна выполняться комплексная оценка состояния системы мать—плацента—плод (УЗИ матки, плаценты, плода; допплерографическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотока; анализ показателей кардиотокографии и биофизического профиля плода).

В обязательном порядке проводят обследование полового партнера и при необходимости — его лечение. Кроме того, обследованию подлежат и лица, бывшие с женщиной в тесном бытовом контакте.

Дифференциальный диагноз

Гонококковая инфекция не имеет характерных клинических особенностей, поэтому прежде всего необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими ЗППП.

Клинические рекомендации

Лечение беременных осуществляется в условиях стационара сразу после установления диагноза, вне зависимости от срока гестации.

Применяют противомикробные ЛС, не оказывающие отрицательного влияния на плод.

Неосложненная гонорея

ЛС выбора:

Спектиномицин в/м 2 г, однократно ***или***
Цефотаксим в/м 1,5 г, однократно ***или***
Цефтриаксон в/м 0,25 г, однократно.

Альтернативные ЛС:

Эритромицин внутрь 0,5 г 6 р/сут, 2 сут, затем 0,5 г 5 р/сут, 2 сут.

Эффективность этих схем составляет не менее 95%.

Как способ **первичной профилактики** при незащищенном половом акте применяют хлоргексидин:

Хлоргексидин во влагалище 16 мг (1 свеча) не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).

Осложненная гонорея

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия проводится более длительными курсами:

Цефоперазон в/в или в/м 1 г 2 р/сут, до разрешения клинической симптоматики ***или***
Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, до разрешения клинической симптоматики и в течение последующих 1—2 сут.

При сопутствующей хламидийной инфекции ЛС выбора или альтернативные ЛС применяют в сочетании с макролидами или амоксициллином:

Азитромицин внутрь 1 г, однократно ***или***
Амоксициллин внутрь 0,5 г 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Амоксициллин/клавуланат 0,375 г 3 р/сут, 7 сут ***или***
Спирамицин внутрь 3000 000 ЕД 3 р/сут, 7—10 сут.

Иммунотерапия

При необходимости проводится следующая терапия:

- профилактика и лечение осложнений беременности;
- коррекция нарушений иммунного и интерферонового статуса.

ЛС выбора:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза, при рецидиве заболевания — повторный курс.

Альтернативные ЛС:

Женьшеня экстракт внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес ***или***
Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут ***или***
Лимонника плоды, настойка, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес ***или***
Системные энзимы внутрь 3—5 драже 3 р/сут, 1 мес ***или***
Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается через 7—10 суток после его окончания.

Критерии эффективности лечения:
- отсутствие *N. gonorrhoeae* при исследовании выделений из мочеиспускательного канала, цервикального канала, прямой кишки;
- благоприятные результаты клинического и лабораторного обследования при динамическом наблюдении.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты основных противомикробных ЛС, применяемых для лечения гонореи, включают:
- индивидуальную непереносимость ЛС;
- аллергические реакции.

В этих случаях рекомендуется смена ЛС и проведение десенсибилизирующей терапии.

Ошибки и необоснованные назначения

Во время беременности противопоказано применение тетрациклинов, фторхинолонов, аминогликозидов.

Прогноз

При раннем лечении прогноз благоприятный. Однако терапия не всегда бывает эффективной, т.к. в последнее время отмечается рост устойчивости *N. gonorrhoeae* к основным противомикробным ЛС. В этих случаях, а также при установлении рецидива гонореи необходимо проведение культурального исследования с определением чувствительности возбудителя к противомикробным ЛС.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.*
2. *Кисина В.И., Колиева Г.Л. Новые подходы к лечению «старой» гонореи. Инфекция и микробная терапия, 2002; 5: 147—151.*
3. *Кисина В.И. Урогенитальные инфекционные заболевания: современное состояние проблемы. Consilium medicum 2001; 7: 307—310.*
4. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.*
5. *Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.*
6. *Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИПП и других урогенитальных инфекций: Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. 1999—2000.*
7. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции. М.: Династия, 2003.*

Урогенитальный кандидоз и беременность

Указатель описаний ЛС

Урогенитальный кандидоз (УК) — инфекционное поражение кожи и слизистых оболочек органов мочеполовой системы, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Особенностью УК является частое рецидивирование, возможность распространения его на другие органы и системы с развитием генерализованных форм, значительные трудности в терапии, особенно у беременных.

Эпидемиология

Частота УК в структуре инфекционной патологии нижнего отдела половых органов составляет 40—50%.

УК у беременных встречается в 2—3 раза чаще, чем у небеременных женщин.

Классификация

В настоящее время в клинической практике используется следующая классификация УК:
- кандиданосительство;
- острый УК;
- хронический (рецидивирующий) УК.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез УК подробно описаны в *главе «Гинекологические заболевания»*.

При беременности в связи с увеличением концентрации эстрогенов в эпителиальных клетках влагалища увеличивается содержание гликогена, возрастает степень колонизации *Lactobacillus* spp. и *Candida* spp.

Под действием высокого уровня прогестерона и глюкокортикоидов происходит снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, особенно во II триместре беременности. На этом фоне возрастает частота возникновения УК и повышается риск развития осложнений беременности.

Так как околоплодные воды в III триместре беременности обладают слабой антимикробной активностью, то при восходящем пути инфекции *C. albicans* может в них обнаруживаться в значительном количестве. При этом за счет контакта грибов с кожей и слизистыми оболочками, аспирации или заглатывании око-

лоплодных вод происходит инфицирование плода.

Заражение плода может произойти и в процессе родов при контакте с инфицированными родовыми путями матери.

Возможно и постнатальное заражение новорожденного.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления УК подробно описаны в главе *«Гинекологические заболевания»*.

Кандидоз у беременных протекает с теми же клиническими симптомами, что и у небеременных женщин. Чаще всего в воспалительный процесс вовлекаются наружные половые органы (вульва) и влагалище, реже — цервикальный канал.

На фоне УК возрастает частота развития следующих осложнений беременности:

- угрозы прерывания беременности;
- самопроизвольных выкидышей;
- внутриутробной инфекции (плацентит, хориоамнионит);
- внутриутробного инфицирования плода.

Кандидоз плода может привести к его внутриутробной гибели, выкидышу, преждевременным родам.

В послеродовом периоде у женщин отмечается повышение частоты **послеродовых инфекций**, обусловленных сочетанием УК и БВ:

- эндометрит;
- раневая инфекция.

У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) и диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии (наиболее часто — поражение головного мозга).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз УК основывается на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических проявлений, результатов лабораторного обследования.

Основные методы диагностики:

- микроскопическое исследование влагалищного отделяемого (нативных и окрашенных по Граму препаратов) — позволяет определить наличие гриба, его мицелия или спор; выявить сопутствующую бактериальную микрофлору;
- культуральный метод (посев материала на питательную среду) с последующей идентификацией полученной культуры гриба и определением его чувствительности к противогрибковым ЛС;
- экспресс-диагностика с помощью тест-систем.

Исследования проводят до лечения и через 7—10 суток после его окончания и восстановления микробиоценоза влагалища.

Во время беременности показаны следующие **дополнительные исследования**:

- клинический анализ крови и мочи;
- гликемический профиль или проба с нагрузкой глюкозы;
- оценка состояния микроценоза кишечника;
- исключение других инфекций, имеющих сходные клинические проявления *(см. «Дифференциальный диагноз»)*;
- комплексная оценка состояния системы мать—плацента—плод:
  - УЗИ матки, плаценты, плода;
  - оценка маточно- и фетоплацентарного кровотока с помощью допплеровского исследования;
  - анализ показателей кардиотокографии и биофизического профиля плода.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления:

- бактериальным вагинозом;
- генитальным герпесом;
- гонореей;
- сифилисом;
- урогенитальным трихомониазом.

Клинические рекомендации

Лечение проводят только в случае микробиологически подтвержденного УК при наличии клинических признаков вульвовагинита.

Для лечения беременных рекомендуется проводить только **местную терапию** с учетом срока беременности:

Изоконазол во влагалище 0,6 г (1 свеча) однократно или 1% крем, нанести на пораженную поверхность 3—5 г на ночь, 7 сут (при грибковом поражении вульвы или кожи в области промежности) ***или***
Кетоконазол во влагалище 400 мг (1 свеча) на ночь, 3—5 дней ***или***
Клотримазол во влагалище 0,1 г (1 вагинальная табл.) или 1% крем 3—5 г на ночь, 7 сут ***или***
Миконазол во влагалище 0,1 г (1 свеча) на ночь, 7 сут ***или***
Натамицин во влагалище 0,1 г (1 свеча) на ночь, 6 сут[1] (9 сут[2]) ***или***
Нистатин во влагалище 250 000 ЕД (1 свеча) на ночь, 14 сут ***или***
Нистатин/нифурател во влагалище 1 свеча на ночь, 8—10 сут ***или***
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 7 сут ***или***
Хлоргексидин во влагалище 0,016 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7—10 дней ***или***
Эконазол во влагалище 0,15 г (1 свеча) на ночь, 3 сут.

В I триместре беременности возможно применение натамицина и хлоргексидина. Все остальные ЛС, которые можно применять при беременности, назначают со II триместра. В отсутствие эффекта от лечения необходимо провести повторный курс, используя другие ЛС.

Помимо применения противогрибковых ЛС, необходимо проводить профилактику и терапию осложнений беременности (угроза прерывания, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода и др.).

[1] Острая форма.
[2] Рецидив хронической формы.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения кандидоза у женщин:

- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- отрицательные результаты контрольного микробиологического исследования;
- благоприятное течение беременности, родов, послеродового периода и периода новорожденности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При проведении терапии может наблюдаться индивидуальная непереносимость ЛС: появляются отек, жжение, гиперемия, увеличивается количество отделяемого из влагалища. В этих случаях рекомендуется смена ЛС, назначение антигистаминных средств.

Ошибки и необоснованные назначения

Беременным с УК можно назначать лишь противогрибковые ЛС для местного применения, т.к. средства для приема внутрь могут оказать отрицательное действие на плод.

При кандиданосительстве лечение не требуется.

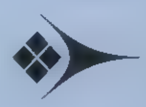
Прогноз

Беременность способствует рецидивированию кандидоза на фоне имеющегося транзиторного иммунодефицита. В связи с этим повышается риск развития осложненной беременности и внутриутробного инфицирования плода.

Литература

1. *Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии. Гинекология, 1999; 3: 80—82.*

2. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.
3. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001.



Клиническая эффективность препарата Клиндацин при лечении бактериального вагиноза у беременных[1]

Проблема воспалительных заболеваний женских половых органов остается одной из самых важных в акушерстве и гинекологии. В повседневной практике нередко встречаются больные с рецидивирующими патологическими белями, лейкореей, которые практически не поддаются традиционной противовоспалительной и антибактериальной терапии. Удельный вес генитальных инфекций в структуре материнской и перинатальной заболеваемости составляет около 60%. Современные генитальные инфекции обусловлены в значительной мере аутофлорой с преобладанием смешанных микробных ассоциаций аэробных и/или анаэробных бактерий.

До недавнего времени полагали, что беременность мало влияет на состав микрофлоры женских половых органов. Клинические наблюдения и современные микробиологические технологии заставили изменить эту точку зрения. Установлено, что изменение микрофлоры влагалища может способствовать развитию вагинита и эндоцервицита у беременных, проникновению микробов (трансплацентарно и гематогенно) в амниотическую жидкость, преждевременному разрыву плодных оболочек, развитию внутриамниотических осложнений. В послеродовом периоде некоторые представители анаэробной аутофлоры могут выступать в роли возбудителей метроэндометрита, перитонита, сепсиса. Наконец, микроорганизмы шейки матки и влагалища являются источником микрофлоры новорожденного, которую он приобретает при прохождении по половым путям.

Среди заболеваний женской половой сферы достаточно часто встречается бактериальный вагиноз (БВ). Частота выявления БВ колеблется в разных странах от 15 до 80%.

БВ — общий инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, с резким увеличением облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и снижением или полным исчезновением лактобактерий, особенно перекись-продуцирующих.

Учитывая ведущую этиологическую роль облигатно-анаэробных бактерий при БВ, в настоящее время средствами выбора для терапии данного заболевания являются препараты с антианаэробной активностью как узкого (метронидазол), так и широкого спектра действия (клиндамицин).

Результаты исследований эффективности местного применения клиндамицина — хлорированного производного линкомицина, обладающего выраженным антианаэробным действием, показали, что у 91% пациенток с БВ наблюдалось клиническое выздоровление. Согласно данным контролируемых рандомизированных исследований, не выявлено статистически значимых различий в частоте излечения БВ на фоне перорального и влагалищного применения клиндамицина, однако большинство клиницистов отдают предпочтение интравагинальному пути введения клиндамицина, который позволяет значительно уменьшить курсовую дозу и избежать системного воздействия на организм, что дает возможность назначать препарат во II и III триместрах беременности.

---

[1] Авторы: Новиков Б.Н., профессор кафедры акушерства и гинекологии,
Тец В.В., профессор, зав. кафедрой микробиологии, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет.

В настоящее время на фармацевтическом рынке появилась новая форма клиндамицина в виде вагинального крема — **Клиндацин** (ОАО «Акрихин», Россия). Препарат оказывает бактериостатическое, а в высоких дозах и бактерицидное действие на чувствительные штаммы микроорганизмов, нарушает внутриклеточный синтез белка на ранних стадиях развития бактерий путем связывания с 50S-субъединицей рибосом. Особенностью Клиндацина являются включенные в основу препарата полиэтиленоксиды (ПЭО), оказывающие мощное дегидратирующее действие за счет ПЭО с высокой молекулярной массой и выраженной гидрофильностью, что позволяет рассматривать действие основы препарата как один из механизмов противовоспалительного эффекта, обусловленного уменьшением тканевого отека слизистой оболочки влагалища при неспецифическом вагините.

С целью изучения эффективности местного действия Клиндацина при лечении БВ у беременных в III триместре было проведено клиническое исследование с участием 20 беременных женщин. После подтверждения диагноза БВ всем пациенткам проводили 3-кратную аппликацию Клиндацина во влагалище с последующим (через 1—2 дня) микробиологическим контролем выделений. В части случаев, если родоразрешение проходило в клинике, отслеживали течение послеродового периода на предмет развития гнойно-септических осложнений.

При опросе беременных пациенток до начала лечения наиболее часто отмечались жалобы на обильные выделения (как правило, с неприятным запахом), зуд и раздражение в области гениталий. В частности, обильные выделения беспокоили 100% обследованных, зуд отмечен в 90% случаев, жжение в области гениталий — в 85% случаев. Характер жалоб у беременных отличался от полученных нами ранее данных у гинекологических больных с БВ, у которых характер жалоб был более расплывчатым. Вероятно, описанный характер жалоб при беременности обусловлен спецификой состояния слизистой влагалища. При исследовании выделений из цервикального канала у одной беременной выявлены признаки выраженного эндоцервицита с большим (50—70) содержанием лейкоцитов в поле зрения.

Микробиологический контроль включал выделение и идентификацию микоплазм, уреаплазм, гарднерелл и мобилункусов, а также оценку содержания стафилококков, стрептококков, других бактерий и грибов, встречающихся во влагалище.

До проведения лечения в мазках всех обследованных женщин было выявлено большое количество грамположительных и грамотрицательных бактерий. Гарднереллы в сочетании с мобилункусами обнаружены у 3 женщин, гарднереллы без мобилункусов — у 1 больной и мобилункусы в сочетании с другими анаэробными бактериями — у 1 человека. У этих же больных выявлены ключевые клетки, присутствие которых считается обязательным для уверенной постановки диагноза «анаэробный вагиноз». Грибы рода *Candida* обнаружены у 2 пациенток. У некоторых обследованных женщин обнаружены микоплазмы в сочетании с уреаплазмами (1 человек), только микоплазмы — у 2 пациенток и у 3 — только уреаплазмы. Таким образом, микоплазмы и/или уреаплазмы в разных сочетаниях присутствовали на слизистой 6 больных. В пользу патологического состояния свидетельствуют и данные о наличии на слизистой большого количества лейкоцитов.

После выполнения курса 3 аппликаций Клиндацина характер жалоб пациенток изменился существенным образом. Значительно уменьшился объем влагалищных выделений, исчез специфический запах. Ни одна из пациенток после проведенного курса лечения не предъявляла жалобы на зуд и жжение в области гениталий. Во всех наблюдениях отсутствовали не только клинические признаки БВ, но и получен отрицательный тест с КОН, что позволяет однозначно говорить о клиническом выздоровлении. После завершения терапии 11 беременных родоразрешились. Причем в 8 случаях имели место роды *per*

vias naturales, а в 3 наблюдениях по акушерским показаниям беременность закончилась операцией кесарева сечения. Послеродовой период во всех наблюдениях протекал без признаков гнойно-септической инфекции. Лишь в одном наблюдении имелись признаки субинволюции матки, связанные, вероятно, с большой массой плода (более 4000 г).

При использовании Клиндацина по указанной выше методике ни в одном из клинических наблюдений не выявлены какие-либо побочные эффекты.

После обработки слизистой Клиндацином количество микрофлоры, выявляемой в мазках, резко снизилось (часто вплоть до ее полного исчезновения). Наблюдалась смена микрофлоры с уменьшением количества стафилококков и некоторых грамотрицательных палочек и кокков. Подобная смена указывает на нормализацию микрофлоры слизистой влагалища. Резкое снижение обсемененности показали и контрольные высевы материала и идентификация выявленных бактерий.

У больных, в пробах которых были обнаружены гарднереллы и/или мобилункусы, обработка Клиндацином приводила к полной элиминации данных микроорганизмов. Терапевтический эффект наблюдался также и по отношению к микоплазмам и уреаплазмам. Данные микроорганизмы после лечения были обнаружены только у одной пациентки. В целом, полученные данные свидетельствуют о высокой противомикробной активности препарата Клиндацин по отношению к микроорганизмам, вызывающим БВ. Полностью (в 100% случаев) удалось избавиться от различных возбудителей БВ как в случае моно-, так и в случае смешанных инфекций анаэробов. У 4 из 5 больных была ликвидирована моно- и смешанная инфекции, вызванные микоплазмой/уреаплазмой. Следствием нормализации микробиологического пейзажа является также и резкое снижение числа лейкоцитов, выявляемых в мазках из влагалища. Так, общее число лейкоцитов в поле зрения снизилось в среднем в 20 раз, при этом у 9 человек после лечения они вообще не были обнаружены.

Таким образом, на основании проведенного клинического исследования можно сделать следующие выводы:

- БВ у беременных сопровождается преимущественно жалобами на обильные выделения, зуд и чувство жжения в области гениталий;
- трехкратные аппликации препарата Клиндацин приводят к явному клиническому исчезновению признаков БВ у беременных в III триместре. Резко уменьшается количество влагалищных выделений, исчезает зуд и жжение в области гениталий;
- чистота влагалищного содержимого, соответствующая до начала лечения IV степени, после проведения курса терапии Клиндацином снижается до II степени;

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования влагалищных выделений до и после терапии Клиндацином

Время исследования	Микоплазма/ уреаплазма	Гарднереллы	Мобилункусы	Ключевые клетки	Аэробные бактерии	Лейкоциты
До обработки	5*	5*	6*	5*	20* (в большом количестве)	100—150**
После обработки	1*	0*	0*	0*	5* (с заменой типа микробов)	3—6**

* Число инфицированных.
** Число клеток в поле зрения

- интравагинальное использование Клиндацина у беременных с БВ позволяет ликвидировать моно- и смешанную анаэробную инфекцию и не сопровождается какими-либо побочными эффектами;
- Клиндацин достаточно эффективен по отношению к микоплазмам и уреаплазмам;
- действие препарата проявляется по отношению к различным вовлеченным в патологический процесс грамположительным и грамотрицательным аэробным бактериям и приводит к выраженному снижению миграции лейкоцитов в слизистую;
- после проведения санации влагалища Клиндацином у беременных в III триместре не отмечены признаки гнойно-септической инфекции как при естественном родоразрешении, так и после операции кесарева сечения.



Вульвовагинальный кандидоз в акушерской практике[1]

В последние годы вагинальные инфекции стали занимать ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Это связано прежде всего с увеличением частоты нарушений микроценоза влагалища, возникающих на фоне воздействия вредных факторов внешней среды, иммунодефицитных состояний, неправильного питания, нерационального и бесконтрольного применения гормональных и антибактериальных средств.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и профилактике дисбактериозов влагалища, их частота не имеет отчетливой тенденции к снижению. Это особо значимо при беременности, т.к. вагинальная инфекция является частой причиной осложнений со стороны матери, плода и новорожденного. К этим осложнениям относятся: угроза прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, хориоамнионит, несвоевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с малой массой тела и/или признаками внутриутробной инфекции, в послеродовом периоде — раневая инфекция, субинволюция матки, эндометрит и др. Беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных, частота кандидоза среди которых за последние 20 лет возросла с 1,9 до 15,6%. При изучении роли грибковой инфекции в структуре причин смерти плодов, новорожденных и детей было установлено, что из 350 произвольно выбранных протоколов вскрытия в 35 случаях (10%) причиной гибели являлись изменения, вызванные грибами рода *Candida*. Из них в 14 случаях (4%) было выявлено интра- и антенатальное инфицирование (Буслаева Г.Н., Каск Г.Н., 2001).

Из всех заболеваний, передающихся половым путем, кандидозная инфекция является наиболее распространенной. Так, установлено, что более 75% женщин репродуктивного возраста имели по крайней мере один эпизод вагинального кандидоза.

Частота вагинального кандидоза у пациенток вне беременности составляет в среднем 10—17%, у беременных — 30—40%, перед родами — 44,4% случаев (Акопян Т.Э., 1996; Прилепская В.Н. и соавт 1997; Mardh P., 1991).

Высокая частота возникновения кандидоза мочеполовых органов во время беременности и перед родами обусловлена рядом факторов. К ним относятся изменения гормонального баланса и иммунного статуса женщин, нарушения метаболизма с накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища, иммуносупрессорное воздействие лимфоцитов плода. Установлена прямая связь между сроком беременности и частотой возникновения вагинального кандидоза.

Основным возбудителем заболевания является *Candida albicans*, которая выявляется при данном заболевании в 95% случаев.

Различают 3 клинические формы генитального кандидоза: кандиданосительство, острый и хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз. Переходу кандиданосительства в заболевание способствует наличие в макроорганизме нарушений в неспецифическом и специфическом звеньях резистентности на местном и системном уровнях.

[1]Автор: Орджоникидзе Н.В., д.м.н., профессор, Государственное учреждение Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва, Россия.

Клиническими признаками вагинального кандидоза являются обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей; зуд, жжение, раздражение в области наружных половых органов; усиление зуда во время сна или после водных процедур и полового акта; неприятный запах, усиливающийся после половых контактов.

Одной из основных особенностей течения генитального кандидоза является его частое сочетание с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

Для достоверной диагностики вагинального кандидоза, помимо клинических признаков заболевания, необходимой является микробиологическая идентификация вагинального отделяемого. Она позволяет установить этиологию заболевания, видовую принадлежность возбудителя, дать его количественную оценку. Методом выбора в диагностике и контроле эффективности лечения является культуральное исследование. Параллельно проводимая микроскопия вагинального мазка, окрашенного по Граму, позволяет выявить сопутствующую микрофлору (облигатные анаэробы или лактобациллы), от чего и зависит выбор рациональной этиотропной терапии.

К антимикотическим препаратам, используемым у беременных, предъявляются особые требования, а именно: низкая токсичность для плода и матери, высокая эффективность, хорошая переносимость, минимальная частота развития резистентности возбудителей. Следует отметить, что в последние годы арсенал антимикотических средств значительно вырос, появились препараты с высокой активностью, малой токсичностью и возможностью интравагинального применения. Последнее предпочтительно, т.к. низкая системная абсорбция при этом пути введения препаратов сводит к минимуму риск побочных эффектов. В то же время клинические признаки заболевания исчезают быстрее. Важна и возможность укорочения длительности применения современных антимикотиков.

Все препараты, используемые для лечения вагинального кандидоза, разделяются на следующие группы:

- полиеновые;
- имидазолы;
- триазолы;
- комбинированные препараты.

Наше внимание привлекли данные об использовании **Пимафуцина** — противогрибкового полиенового препарата из группы макролидов, с широким спектром фунгицидного действия. Его основной субстанцией является натамицин, который связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели гриба. К натамицину чувствительно большинство дрожжеподобных грибов, особенно *Candida albicans*, а также дерматофиты. Пимафуцин нетоксичен, не раздражает кожу и слизистые оболочки, а главное, не вызывает выработку резистентных штаммов. Одним из главных достоинств Пимафуцина является возможность его применения начиная с ранних сроков беременности и в период лактации, что подтверждено Фармкомитетом России.

Применяя Пимафуцин для лечения вагинального кандидоза у беременных в ГУ НЦ АГ и П РАМН в течение последних 7 лет, мы подтвердили его высокую эффективность. При этом соблюдался принцип индивидуального подхода к каждой беременной с учетом срока гестации, клинической формы заболевания, результатов микробиологического анализа. Пимафуцин назначали при острой форме заболевания — по 1 вагинальной свече (100 мг натамицина) 1 раз на ночь в течение 6 дней, при рецидиве хронической инфекции — в той же дозировке, длительностью 9 дней. Одновременно предупреждали о необходимости лечения супруга (например, 2% крем Пимафуцин — местно). Данные опроса пациенток показали, что уже на 2—3-й день лечения отмечалось улучшение состояния. После окончания курса

терапии у подавляющего большинства (95%) беременных отмечалось улучшение. Клинически оно выражалось в исчезновении выделений, гиперемии, отечности слизистой влагалища, жжения и зуда. В мазках и бактериологическом посеве нити мицелия и дрожжевые клетки не выявлялись. В мазках из влагалища число лейкоцитов составляло 8—10 в поле зрения.

Таким образом, Пимафуцин является высокоэффективным противогрибковым препаратом для лечения вагинального кандидоза в акушерской практике, без побочных действий и отрицательного влияния на плод и новорожденного.



Флемоксин Солюта
амоксицилли
– высокое доверие врачей и пациентов
Стабильное, контролируемое высвобождение действующего вещества при любом способе приема препарата
Уровень биодоступности, не уступающий инъекционным формам
Снижение вероятности развития резистентности
Снижение медикаментозной нагрузки на нормальную микрофлору кишечника
Возможность выбора удобного способа приема
Если есть выбор – выбирайте Солютаб®!
Yamanouchi
Яманучи Юроп Б.В., Нидерланды
Московское Представительство
Россия, 109147 Москва, Марксистская 16
Тел.: (095) 737 07 55, факс: (095) 737 07 53
РУ П № 013650/01-2002 от 24 01 2002

Урогенитальный микоплазмоз и беременность

Заболевания человека, вызываемые микоплазмами, объединяют в группу микоплазмозов. Согласно современной классификации микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, которое подразделяется на два рода: род *Mycoplasma* и род *Ureaplasma*.

Урогенитальный микоплазмоз (УГМ) — инфекционное заболевание, вызываемое микоплазмами, которое преимущественно передается половым путем.

Эпидемиология

УГМ заболевают преимущественно женщины молодого возраста. Пик заболеваемости приходится на возраст 16—30 лет.

Распространенность различных видов микоплазм у беременных составляет 25—30%, у беременных из группы высокого риска (с беспорядочной половой жизнью, перенесенными гинекологическими заболеваниями: трубное бесплодие, ЗППП в анамнезе, воспалительные заболевания неустановленной этиологии, осложненным течением беременности) она в 3—5 раз выше.

При наличии микоплазм в родовых путях матери происходит интранатальное заражение каждого второго ребенка.

Классификация

Официальной классификации УГМ не существует.

По локализации воспалительного процесса можно выделить:

- микоплазмоз нижних отделов мочеполового тракта (уретрит, цистит, вагинит, цервицит);
- микоплазмоз верхних отделов мочевой системы и органов малого таза (пиелонефрит, эндометрит, сальпингоофорит).

По характеру клинического течения различают:

- свежий УГМ:
  — острый;
  — подострый;
  — вялотекущий;
- хронический УГМ;
- носительство микоплазменной инфекции.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез УГМ подробно описаны в *главе «Гинекологические заболевания»*.

Факторы, провоцирующие обострения хронического УГМ:

- менструации;
- беременность, роды;
- аборт;
- переохлаждения;
- стрессовые ситуации;
- присоединение других заболеваний — урогенитального хламидиоза, урогенитального трихомониаза, бактериального вагиноза.

Причиной развития воспалительных процессов органов малого таза — острого и хронического сальпингита, сальпингоофорита, тубоовариальных абсцессов, эндометрита, параметрита и пельвиоперитонита чаще всего являются ассоциации факультативных, строго анаэробных бактерий и микоплазм.

Повышение частоты развития УГМ во время беременности обусловлено изменениями гормонального и иммунного статуса, присущими периоду гестации. Происходит не только свежее инфицирование, но и активация имеющейся микоплазменной инфекции.

УГМ представляет серьезную опасность для беременных, т.к. может осложнять течение беременности, вызывать заражение плода на разных стадиях гестации и в процессе родов, развитие внутриутробной инфекции и самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки.

Возможны следующие **механизмы инфицирования плода во время беременности**:

- антенатально — при аспирации инфицированных околоплодных вод;
- интранатально – при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери.

Микоплазмы способны вызывать необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток эмбриона, приводя к формированию пороков развития различных органов и систем.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления УГМ не имеют характерных признаков и практически не отличаются от заболеваний мочеполовых органов другой этиологии.

У женщин чаще всего встречается бессимптомное носительство микоплазм.

Под влиянием различных провоцирующих факторов *(см. «Этиология и патогенез»)* УГМ может активироваться и клинически проявляться в виде воспалительных процессов различной локализации. При этом увеличивается количество и меняется характер выделений из половых путей, присоединяются вульвовагинит, цервицит, эндометрит, уретрит, сальпингит.

Наибольшую опасность УГМ представляет для беременных, у которых он встречается с наибольшей частотой и приводит не только к развитию патологических процессов в урогенитальном тракте, но и к поражению плода на ранних стадиях его развития.

У большинства инфицированных женщин беременность протекает с **осложнениями**:

- угрозой прерывания беременности;
- неразвивающейся беременности;
- самопроизвольным прерыванием беременности, начиная с ранних сроков;
- септическими абортами;
- аномалиями плацентации;
- внутриутробными инфекциями (плацентит, хориоамнионит, многоводие);
- антенатальной гибелью плода.

При внутриутробном инфицировании у плода могут развиваться:

- локализованные формы инфекции (вагинит, конъюнктивит);
- генерализованные формы инфекции:
  - — с поражением органов дыхания, зрения, почек, печени, ЦНС;
  - — сепсис;
  - — менингит.

Возрастает перинатальная смертность.

Возможные исходы беременности при УГМ:

- недонашивание;
- осложненное течение родов;

- послеродовые гнойно-септические осложнения.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика УГМ основывается на данных анамнеза, клинического обследования и результатов лабораторных исследований *(см. главу «Гинекологические заболевания»)*.

Показания к обследованию беременных (вне зависимости от срока беременности):

- хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта в анамнезе;
- неблагоприятные исходы предыдущих беременностей;
- привычное невынашивание;
- осложненное течение данной беременности;
- заболевания мочевыводящих путей;
- бесплодие в анамнезе;
- воспалительные заболевания урогенитального тракта у супруга.

Обследование проводят до лечения и через 3—4 недели после его окончания.

Дополнительные методы обследования беременных:

- постановка комплекса серологических реакций для выявления сифилиса;
- определение антител к ВИЧ, гепатиту С, HBsAg;
- обследование для выявления других инфекций, сопровождающихся поражением половых органов (хламидиоз, трихомониаз, кандидоз, вирусная инфекция, бактериальный вагиноз и др.);
- исследование иммунного статуса;
- комплексная оценка состояния системы мать—плацента—плод (УЗИ матки, плаценты, плода; допплерографическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотока; анализ показателей КТГ и биофизического профиля плода).

Дифференциальный диагноз

Учитывая отсутствие патогномоничных клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику УГМ с другими инфекционными поражениями половых органов.

Клинические рекомендации

Комплексное лечение УГМ у беременных включает:

- этиотропную терапию;
- назначение иммуномодулирующих ЛС;
- коррекцию нарушений в системе мать—плацента—плод.

Противомикробная (этиотропная) терапия

Показания к этиотропной терапии:

- клинические проявления инфекционно-воспалительного процесса в урогенитальном тракте;
- получение положительных результатов бактериологического исследования (обсемененность $\geq 10^6$ КОЕ/мл);
- наличие признаков внутриутробного инфицирования плода.

Применение противомикробных ЛС рекомендовано со II триместра беременности (не ранее 16—18-й недели беременности).

ЛС выбора:

Джозамицин внутрь 0,5 г 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Спирамицин внутрь 3000 000 ЕД 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 7—10 сут.

Альтернативные ЛС:

Азитромицин внутрь 1 г, однократно или 0,5 г 1 р/сут, 3 сут ***или***
Эритромицин внутрь 0,25 г 4 р/сут, 14 сут.

Так как УГМ чаще всего является ассоциированной инфекцией, наряду с перечисленными ЛС в схему лечения необходимо включить **ЛС, активные в отношении анаэробов, и противогрибковые ЛС**:

Метронидазол внутрь 2 г, однократно или 0,5 г 2 р/сут, 7 сут ***или***
Орнидазол внутрь 1,5 г, однократно

\+

Изоконазол во влагалище 0,6 г (1 свеча), однократно ***или***

Клотримазол во влагалище 100 мг (1 вагинальная табл.) на ночь, 7 сут **или**
Натамицин во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 3—6 сут

или

Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 7 сут.

Восстановление микрофлоры влагалища

После проведения антибактериальной терапии с целью восстановления микроценоза влагалища рекомендуется назначение **ЛС, восстанавливающих микрофлору влагалища**:

Бифидобактерии бифидум во влагалище 1 свеча на ночь, 7—10 сут **или**
Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 7—10 сут.

Иммунотерапия

При необходимости проводят **коррекцию нарушений иммунного и интерферонового статуса**.

ЛС выбора:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза, при рецидиве заболевания — повторный курс.

Альтернативные ЛС:

Женьшеня экстракт внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес **или**
Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут **или**
Лимонника плоды, настойка, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес **или**
Системные энзимы внутрь 3—5 драже 3 р/сут, 1 мес **или**
Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- элиминация возбудителя;
- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- улучшение показателей иммунитета,
- купирование признаков внутриутробного инфицирования плода;
- купирование признаков плацентарной недостаточности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения включают:

- индивидуальную непереносимость ЛС;
- аллергические реакции;
- реакции на местное применение ЛС;
- дисбактериоз.

Ошибки и необоснованные назначения

В связи с возможным отрицательным воздействием на эмбрион и плод беременным противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны, некоторые макролиды (рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин).

Прогноз

При возникновении УГМ во время беременности (первичное инфицирование или обострение хронического процесса) имеется высокий риск развития осложнений беременности, родов и послеродового периода (*см. «Клинические признаки и симптомы»*).

При своевременной диагностике микоплазмоза и проведении патогенетической терапии исходы беременности и родов более благоприятны.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.*
2. *Арестова И.М., Занько С.Н., Русакович П.С. Генитальные инфекции и беременность. М.: Медицинская литература, 2003.*

3. Дмитриев Г.А. Урогенитальные бактериальные инфекции: диагностика. Инфекции и антимикробная терапия, 2003; 1: 5—11.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. СПб.: Ольга, 2000.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальная инфекция. М.: Издательский дом «Династия», 2003.

Сифилис и беременность

Указатель описаний ЛС

Сифилис — хроническое венерическое заболевание, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей и нервной системы.

Эпидемиология

Заражение сифилисом происходит при контакте с больным человеком.

Выделяют следующие **пути инфицирования**:

- половой (наиболее частый путь инфицирования) при различных формах половых контактов;
- трансфузионный (при переливании крови от донора, больного сифилисом);
- трансплацентарный (внутриутробное заражение плода от больной сифилисом матери через сосуды плаценты). Возможность передачи инфекции максимальна при вторичном и раннем скрытом сифилисе у матери (обеспечивают 80—85% врожденного сифилиса). Чаще всего заражение происходит после 16-й недели беременности;
- профессиональный (заражение медицинских работников при контакте с больными сифилисом при профессиональной деятельности);
- тесный бытовой контакт (очень редко). Заражение происходит через мелкие дефекты кожи либо через эпителий слизистой оболочки при контакте с эрозированным или язвенным твердым шанкром, эрозированными папулами на коже и слизистых оболочках половых органов, полости рта, широкими кондиломами, содержащими значительное количество возбудителей сифилиса.

Классификация

В настоящее время в клинической практике используется следующая классификация сифилиса:

- **сифилис первичный:**
  — серонегативный;
  — серопозитивный;
- **сифилис вторичный:**
  — свежий;

— скрытый;
— рецидивный;
- **сифилис третичный:**
— активный;
— скрытый;
- **скрытый (серопозитивный) сифилис:**
— ранний;
— поздний.

Этиология и патогенез

Возбудителем сифилиса является *Treponema pallidum* — активно-подвижный грамотрицательный микроорганизм с тонким изогнутым телом спиралевидной формы.

При проникновении возбудителя в организм под влиянием фермента *T. pallidum* мукополисахаридазы поражаются кровеносные сосуды, формируются эндо- и периартерииты, тромбозы, образуются некроз и изъязвление тканей.

Трансформация *T. pallidum* из вирулентной (спиралевидной) в L-формы, цисты, депонирование жизнеспособного возбудителя в полимембранных фагосомах обусловливает смену манифестных периодов сифилиса латентными.

Патогенез врожденного сифилиса в значительной мере зависит от иммунного ответа плода и в меньшей степени от цитодеструктивного действия *T. pallidum*.

Последняя проникает в организм плода 3 путями:
- в виде эмбола через пупочную вену;
- через лимфатические щели пупочных сосудов;
- с током крови матери через поврежденную токсинами *T. pallidum* плаценту, которая часто вовлекается в патологический процесс. Развиваются хроническая плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия, возникает задержка развития плода.

T. pallidum, попадая в организм плода, поражают различные органы, нарушают их функцию и развитие.

Наиболее вероятны следующие **осложнения беременности**:
- самопроизвольный аборт;
- преждевременные роды;
- многоводие;
- перинатальная гибель плода.

Клинические признаки и симптомы

У нелеченых больных приобретенный сифилис длится многие годы.

В клиническом течении болезни выделяют 4 периода: инкубационный, первичный, вторичный, третичный.

Инкубационный период продолжается с момента заражения до появления первичных признаков заболевания — твердого шанкра — единичных или множественных эрозий или язвочек на месте проникновения возбудителя. Продолжительность инкубационного периода от 3—4 недель до 4—6 месяцев.

Первичный период сифилиса продолжается с момента появления твердого шанкра, чаще на половых органах, сопровождается регионарным лимфаденитом. Твердый шанкр представляет собой эрозию округлой или овальной формы с четкими границами, приподнятую над окружающими тканями, без острых воспалительных явлений. Дно ее синюшно-красное, гладкое, блестящее, края пологие, отделяемое скудное. В конце первичного периода развивается специфический полиаденит — увеличение всех групп лимфатических узлов (ЛУ). В отсутствие лечения через 6—8 недель после появления твердого шанкра происходит генерализация инфекции и диссеминация *T. pallidum* в органы и ткани.

Наступает **вторичный период** сифилиса, для которого характерны следующие неспецифические проявления:
- повышение температуры тела;
- недомогание;
- боли в костях и суставах;
- полиаденит.

К наиболее важным специфическим поражениям внутренних органов во вторичном периоде относят сифилитический гепатит, гастрит, нефрозонефрит, миокардит, менинговаскулярный сифилис.

Вторичный период сифилиса подразделяют на следующие **этапы**:

- вторичный свежий сифилис: на коже и слизистых оболочках появляются обильные и яркие высыпания при наличии угасающего твердого шанкра и выраженного полиаденита;
- вторичный скрытый сифилис: отсутствие высыпаний на коже и слизистых оболочках;
- вторичный рецидивирующий сифилис — период последующих повторных высыпаний.

Вторичный период может продолжаться 3—4 года. В отсутствие или при недостаточно эффективном лечении наступает третичный период.

Третичный период сифилиса характеризуется образованием третичных сифилидов — бугорков и гумм, которые при распаде могут вызывать деструктивные изменения в пораженных органах и тканях, у ряда пациентов могут развиваться поздние формы сифилиса — нейро- и висцеросифилис.

В последние годы все чаще стали выявляться больные с бессимптомным течением заболевания, при этом диагноз устанавливают на основании данных серологических реакций:

- ранний скрытый сифилис (менее 2 лет после заражения);
- поздний скрытый сифилис (более 2 лет после заражения).

В этих случаях диагноз устанавливают на основании положительных результатов серологических реакций.

Сифилис у беременных

У беременных, обратившихся к врачу, могут быть указания в анамнезе на перенесенный ранее и пролеченный сифилис или могут быть проявления той или иной стадии заболевания.

Сифилис у матери в отсутствие лечения в большинстве случаев приводит к инфицированию плода и развитию **врожденного сифилиса**.

В зависимости от клинических симптомов, сроков их появления и особенностей течения заболевания выделяют следующие **формы врожденного сифилиса**:

- сифилис плода;
- ранний врожденный сифилис:
  - — сифилис грудного возраста;
  - — сифилис раннего детского возраста.
- поздний врожденный сифилис (признаки заболевания возникают через 2 года и более после рождения).

Тяжелая внутриутробная инфекция приводит к антенатальной гибели плода, прерыванию беременности в различные сроки гестации.

Специфические поражения внутренних органов, начавшиеся внутриутробно, обусловливают тяжелое течение врожденного сифилиса и высокую летальность в первые недели и месяцы жизни ребенка.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза, жалоб больной, данных клинического осмотра и лабораторных исследований.

Лабораторные методы диагностики сифилиса:

- обнаружение *T. pallidum* в клинических образцах при микроскопии в темном поле;
- комплекс серологических реакций:
  - — реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном;
  - — реакция связывания комплемента с кардиолипиновым (реакция Вассермана) и трепонемным антигенами;
  - — реакция иммунофлуоресценции;
  - — реакция иммобилизации бледных трепонем;
  - — иммуноферментный анализ;
  - — реакция пассивной гемагглютинации.

Во время беременности серологическое исследование для выявления сифилиса обязательно проводят 3 раза — в первую и вторую половину беременности и при поступлении на роды.

Дополнительные методы обследования беременных с диагностированным сифилисом:

- определение антител к ВИЧ, гепатиту С, HBsAg;
- обследование для выявления других ЗППП;

- УЗИ матки в I, II и III триместрах беременности для оценки состояния плода, выявления признаков внутриутробной инфекции (многоводие, плацентит, задержка внутриутробного развития плода);
- динамическое допплерографическое исследование для оценки состояния кровотока в системе мать—плацента—плод с 24-й недели беременности (каждые 3—4 недели в отсутствие патологии, при выявлении нарушений кровотока — через 10—14 дней для оценки эффективности проводимого лечения);
- кардиотокография плода после 33-й недели беременности каждые 3—4 недели. При наличии признаков хронической внутриутробной гипоксии плода (показатель состояния плода более 1,0) исследование проводят чаще.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику сифилиса с другими ЗППП.

Клинические рекомендации

Антенатальная профилактика врожденного сифилиса заключается в своевременном выявлении этого заболеваний у беременной и назначении адекватной терапии.

В настоящее время не существует научно обоснованных критериев для прерывания беременности при выявлении сифилиса у беременной. Однако, учитывая, что даже полноценное лечение сифилиса во время беременности не гарантирует 100% случаев рождения ребенка без признаков внутриутробного инфицирования, сифилис отнесен к медицинским показаниям для прерывания беременности в сроке до 28 недель.

Врач объективно информирует женщину о степени риска неблагоприятного исхода беременности (с учетом индивидуальных характеристик случая), а также об эффективности планируемых мер по профилактике врожденного сифилиса, в первую очередь специфического лечения.

Решение о сохранении или прерывании беременности принимает сама женщина.

Согласно существующему положению, обследование и лечение пациенток проводится дерматовенерологом, наблюдение за течением беременности осуществляет акушер-гинеколог.

Схемы лечения определяются сроком беременности и стадией процесса.

Профилактическое лечение

Профилактическое лечение показано:

- женщинам, получавшим специфическое лечение до беременности, у которых к началу беременности не произошла полная негативация серологических реакций;
- всем женщинам, начавшим специфическое лечение во время беременности независимо от ее срока.

Антибактериальная терапия

Профилактическое лечение проводят с 20-й недели, а при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно за ним:

Бензилпенициллин (натриевая соль) в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 10 сут **или**
Бензилпенициллин (новокаиновая соль) в/м 1200 000 ЕД/сут в 1—2 введения, 10 сут.

Всем беременным с диагностированным сифилисом показана терапия, направленная на профилактику и лечение осложнений беременности (угроза прерывания, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития плода и др.).

Иммунотерапия

При необходимости проводится **коррекция нарушений иммунного и интерферонового статуса**.

ЛС выбора:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза, повторный курс проводят при необходимости при сроке беременности 37—38 нед.

Альтернативные ЛС:

Женьшеня экстракт внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес **или**
Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут **или**
Лимонника плод, настойка, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес **или**
Системные энзимы внутрь 3—5 драже 3 р/сут, 1 мес **или**
Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес.

Первичный сифилис

До 18-й недели беременности (т.е. до формирования плацентарного кровообращения) возможно назначение как пролонгированных пенициллинов, так и пенициллинов со средней продолжительностью действия.

ЛС выбора:

Бензатина бензилпенициллин в/м 2400 000 ЕД 1 р/нед, 2 инъекции **или**
Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина/ бензилпенициллин в/м 1800 000 ЕД 2 р/нед, 5 инъекций **или**
Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина в/м 1500 000 2 р/нед, 5 инъекций **или**
Бензилпенициллин (натриевая соль) в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 10 сут **или**
Бензилпенициллин (новокаиновая соль) в/м 1200 000 ЕД/сут в 1—2 введения, 10 сут.

Альтернативные ЛС:

Азитромицин внутрь 0,5 г 1 р/сут, 5 сут **или**
Ампициллин в/м 1 г 4 р/сут, 14 сут **или**
Цефтриаксон в/м 0,5 г через сутки, 5 инъекций **или**
Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 15 сут

Эритромицин дает наименьший терапевтический эффект; его применяют только при полной непереносимости других ЛС.

После 18-й недели беременности специфическое лечение проводят ЛС средней продолжительности действия, которые обеспечивают более высокую концентрацию пенициллина в крови матери и, соответственно, более высокий уровень пенициллина в тканях и органах плода:

Бензилпенициллин (натриевая соль) в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 10 сут **или**
Бензилпенициллин (новокаиновая соль) в/м 1200 000 ЕД/сут в 1—2 введения, 10 сут.

Вторичный и ранний скрытый сифилис

До 18-й недели беременности (т.е. до формирования плацентарного кровообращения) возможно назначение как пролонгированных пенициллинов, так и пенициллинов со средней продолжительностью действия.

ЛС выбора:

Бензатина бензилпенициллин в/м 2400 000 ЕД 1 р/нед, 3 инъекции **или**
Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина/ бензилпенициллин в/м 1800 000 ЕД 2 р/нед, 10 инъекций **или**
Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина в/м 1500 000 2 р/нед, 10 инъекций **или**
Бензилпенициллин (натриевая соль) в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 20 сут **или**
Бензилпенициллин (новокаиновая соль) в/м 1200 000 ЕД/сут в 1—2 введения, 20 сут.

Альтернативные ЛС:

Ампициллин в/м 1 г 4 р/сут, 28 сут **или**
Цефтриаксон в/м 0,5 г 1 р/сут, 10 сут **или**
Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 30 сут.

После 18-й недели беременности специфическое лечение проводят ЛС средней продолжительности действия, которые обеспечивают более высокую концентрацию пенициллина в крови матери и, соответственно, более высокий уровень пенициллина в тканях и органах плода:

Бензилпенициллин (натриевая соль) в/м 1000 000 ЕД 4 р/сут, 20 сут
или
Бензилпенициллин (новокаиновая соль) в/м 1200 000 ЕД/сут в 1—2 введения, 20 сут.

В случае непереносимости беременными пенициллина возможно назначение цефтриаксона, эффективного против *T. pallidum* и проникающего через плаценту:

Цефтриаксон в/м 0,5 г 1 р/сут, 10 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения сифилиса:

- регресс клинических проявлений;
- отрицательные результаты комплекса серологических реакций.

Частота обследования — 1 раз в 6 месяцев (при первичном сифилисе 1 раз в 3 месяца).

Сероконтроль проводится до получения стойко отрицательных результатов комплекса серологических реакций, сохраняющихся в течение 6 месяцев.

Новорожденные, родившиеся у матерей, которые получали полноценное лечение по поводу сифилиса, в 3-месячном возрасте подлежат серологическому обследованию для выявления сифилиса и консультированию у дерматовенеролога, педиатра, невропатолога, окулиста.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Среди побочных эффектов фармакотерапии сифилиса необходимо отметить возможную непереносимость беременными ЛС пенициллина, цефтриаксона.

В этих случаях применяют эритромицин, который значительно менее эффективен, чем другие противосифилитические ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение **доксициклина** в качестве альтернативного ЛС беременным противопоказано.

Прогноз

Своевременно и в полном объеме проведенное лечение позволяет в большинстве случаев предупредить развитие врожденного сифилиса.

Женщины, переболевшие сифилисом во время беременности, относятся к группе высокого риска развития послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.*
2. *Арестова И.М., Занько С.Н., Русакевич П.С. Генитальные инфекции и беременность. М.: Медицинская литература, 2003.*
3. *Борисенко К.К., Лосева О.К., Доля О.В. и др. Ранний врожденный сифилис: клиника, патоморфология, диагностика, лечение, профилактика. Рос. мед. журн., 1998; 15: 985—993.*
4. *Методические материалы по диагностике инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Курбановой. М., 2000.*
5. *Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.*
6. *Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИПП и других урогенитальных инфекций: Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. 1999—2000.*

Урогенитальный трихомониаз и беременность

Урогенитальный трихомониаз (УТ) — одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся многоочаговостью поражения мочеполовых органов, высокой частотой развития таких осложнений, как бесплодие, патология гестационного процесса и периода новорожденности, включая пороки развития и детскую смертность.

Эпидемиология

УТ заболевают преимущественно женщины молодого возраста (16—35 лет). Распространенность УТ среди беременных составляет 3—5%.

Классификация

Выделяют следующие клинические **формы УТ**:
- УТ неосложненный;
- УТ осложненный.

В зависимости от длительности заболевания различают:
- свежий УТ (с давностью заболевания менее 2 месяцев):
  — острый;
  — подострый;
  — торпидный (малосимптомный);
- хронический УТ (с давностью заболевания более 2 месяцев), обычно протекающий со скудными клиническими проявлениями и обостряющийся под влиянием провоцирующих факторов (снижение иммунитета, сопутствующие инфекционные заболевания половых органов, беспорядочная половая жизнь, употребление алкоголя, изменение pH содержимого влагалища);
- трихомонадоносительство — при обнаружении возбудителя отсутствуют объективные и субъективные симптомы заболевания.

Этиология и патогенез

Возбудителем УТ является *Trichomonas vaginalis* — простейшее, относящееся к классу жгутиковых, роду

трихомонад. *T. vaginalis* представляет собой подвижный одноклеточный организм, приспособившийся в процессе эволюции к обитанию в органах мочеполовой системы человека.

Основной путь заражения УТ — половой, возможно заражение новорожденных при прохождении через родовые пути матери.

Не исключен в отдельных случаях и бытовой путь инфицирования *T. vaginalis* (через перчатки, подкладные клеенки и судна, туалетные сиденья, одежду, предметы ухода).

Источником инфекции является человек с любой формой УТ.

T. vaginalis, попадая на слизистую оболочку мочеполовых органов, по межклеточным пространствам проникают в субэпителиальную соединительную ткань, вызывая воспалительную реакцию. В местах инфицирования слизистых оболочек развивается воспалительный процесс с гиперемией, отеком, экссудацией, десквамацией поврежденных эпителиальных клеток, мелкими кровоизлияниями и изъязвлениями.

В связи с тем что *T. vaginalis* поражают плоский эпителий, основным местом их обитания в женском организме является влагалище.

Вторично развиваются вестибулиты, бартолиниты, цервициты.

При восходящем процессе *T. vaginalis* из цервикального канала распространяются на внутренние половые органы и брюшину малого таза. Чаще всего это происходит после родов и внутриматочных вмешательств.

При инфицировании мочеиспускательного канала *T. vaginalis* могут проникать в мочевой пузырь и верхние мочевые пути, вызывая цистит и пиелонефрит.

УТ как моноинфекция встречается лишь в 10,5% случаев, у 89,5% пациенток сочетается с:

- гонореей;
- микоплазмозами;
- кандидозом;
- неспецифическими инфекционными заболеваниями половых органов.

Клинические признаки и симптомы

Инкубационный период при УТ составляет 2—28 дней, в среднем около 10 суток.

Клинические проявления не имеют строго специфических особенностей и существенно не отличаются от проявлений других ЗППП. У 15% пациенток процесс принимает восходящий характер.

При остром УТ клинические проявления зависят от локализации воспалительного процесса.

При вестибулите, вульвите, вагините появляются диффузная гиперемия, отек малых и больших половых губ, стенок влагалища, обширные эрозии, петехиальные геморрагии, опрелости в области промежности и внутренней поверхности бедер. Выделения из половых путей обильные, пенистые, зеленовато-желтые с неприятным запахом. Характерны зуд, жжение, дизурия, диспареуния.

При поражении шейки матки отмечаются ее гиперемия, отечность, появление эрозий, выделений из цервикального канала.

Иногда при восходящем процессе развиваются **эндометриты, сальпингиты, пельвиоперитониты**, обусловленные микробными ассоциациями, в состав которых входят и *T. vaginalis*. Острая стадия заболевания сопровождается недомоганием, повышением температуры тела до 39° С, болями внизу живота и в крестцовой области, обильными серозно-гнойными или кровянисто-гнойными выделениями, лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом. **При пельвиоперитоните**, кроме того, отмечаются метеоризм, напряжение мышц передней брюшной стенки и появление симптомов раздражения брюшины.

При подостром УТ симптомы незначительны; выделения характерные, но необильные.

При торпидной форме субъективные ощущения могут полностью отсутствовать. Слизистые оболочки влагалища и наружных половых органов имеют нормальную окраску или слегка гиперемированы, выделения скудные гомогенные, содержащие большое количество поли-

морфноядерных лейкоцитов, придающих им типичный желто-зеленый цвет. Признаки вагинита выявляются только при кольпоскопии.

При стихании острых и подострых явлений инфекция переходит в хроническую стадию.

Особенности течения урогенитального трихомониаза во время беременности

УТ у беременных протекает с теми же клиническими проявлениями, что и у женщин вне беременности. Чаще всего в воспалительный процесс вовлекаются наружные половые органы (вульва), влагалище и шейка матки.

УТ может оказывать **неблагоприятное влияние на течение беременности**:

- увеличивается частота угрозы прерывания и самопроизвольного прерывания беременности в различные сроки гестации;
- возможно развитие внутриутробной инфекции (плацентит, хориоамнионит, внутриутробное инфицирование плода), хронической плацентарной недостаточности.

В процессе родов отмечается значительная частота преждевременного излития околоплодных вод, инфицирования плода, увеличение числа травм мягких родовых путей (разрывы шейки матки, стенок влагалища, промежности), повышенная послеродовая заболеваемость — эндометрит, сальпингит, раневая инфекция.

Как правило, осложнения обусловлены смешанной бактериально-трихомонадной, трихомонадно-гонорейной, трихомонадно-кандидозной инфекцией.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз УТ устанавливают на основании клинических признаков заболевания и обнаружения в исследуемом материале *T. vaginalis*.

Для **лабораторной диагностики** можно применять один из следующих методов:

- микроскопия нативного препарата, приготовленного из влагалищного отделяемого;
- микроскопическое исследование препаратов, окрашенных метиленовым синим, по Граму, Романовскому—Гимзе и др.;
- культуральное исследование в связи с высокой чувствительностью и специфичностью является золотым стандартом;
- метод латекс-агглютинации, с помощью которого выявляются антигены трихомонады.

Исследования проводят до лечения и через 10—14 дней после его окончания.

Дополнительные исследования у беременных:

- постановка комплекса серологических реакций на сифилис;
- определение антител к ВИЧ, гепатиту С, HBsAg;
- обследование для выявления других возбудителей, вызывающих воспалительные заболевания мочеполовой системы (гонорея, хламидиоз, кандидоз, бактериальный вагиноз и др.);
- комплексная оценка состояния системы мать—плацента—плод (УЗИ матки, плаценты, плода; допплерографическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотока; кардиотокография плода);
- клинический анализ крови и мочи;
- консультация дерматовенеролога и уролога.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику УХ со следующими заболеваниями:

- бактериальным вагинозом;
- гонореей;
- урогенитальным кандидозом;
- урогенитальным хламидиозом.

Клинические рекомендации

Современные методы лечения беременных с УТ основаны на применении проти-

вомикробных ЛС, эффективных против *T. vaginalis* (группа нитроимидазолов), иммуномодуляторов и местного лечения.

Как способ первичной профилактики при незащищенном половом акте:

Хлоргексидин во влагалище 16 мг (1 свеча) не позднее 2 ч после незащищенного полового акта (независимо от фазы менструального цикла).

Терапию проводят с учетом срока беременности.

Противомикробная терапия

При возникновении инфекции **в I триместре** беременности возможно лечение только местными ЛС — обработка влагалища 4% водным раствором метиленового синего, или бриллиантового зеленого, или раствором марганцево-кислого калия (1:10 000) или хлоргексидин во влагалище 16 мг (1 свеча) 2 раза в сутки, 7—10 дней.

Специфическое лечение проводят не ранее **II триместра** беременности (с 16—18-й недели).

ЛС выбора:

Орнидазол внутрь 1,5 г, однократно перед сном.

Альтернативные ЛС:

Метронидазол внутрь 2 г, однократно, или 0,5 г 2 р/сут, или 0,25 г 3 р/сут, 7 сут ***или***

Нифурател внутрь 0,2 г 3 р/сут, 7 сут ***или***

Секнидазол внутрь 2 г, однократно ***или***

Тинидазол внутрь 2 г, однократно.

Так как однократная доза нитроимидазолов в 95% случаев эффективна для лечения беременных, то с целью уменьшения побочных реакций для матери и плода более целесообразно проводить короткие курсы.

В сочетании с пероральными противомикробными средствами для повышения эффективности фармакотерапии могут применяться **местные ЛС**:

Клотримазол во влагалище 0,1 г (1 табл.) на ночь, 10 сут ***или***

Нистатин/нифурател во влагалище 1 свеча или 2—3 г крема на ночь, 10 сут ***или***

Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут ***или***

Хлоргексидин во влагалище 16 мг (1 свеча) 1—2 р/сут, 7—10 сут. При сочетания УТ с другими ЗППП одновременно проводят лечение последних.

Необходимо также проводить профилактику и терапию осложнений беременности:

- угрозы прерывания;
- внутриутробной инфекции;
- фетоплацентарной недостаточности;
- хронической внутриутробной гипоксии плода.

Иммунотерапия

По показаниям проводится коррекция нарушений иммунного и интерферонового статуса.

ЛС выбора:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза, при рецидиве заболевания — повторный курс.

Альтернативные ЛС:

Женьшеня экстракт внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес ***или***

Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут ***или***

Лимонника плоды, настойка, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес ***или***

Системные энзимы внутрь 3—5 драже 3 р/сут, 1 мес ***или***

Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения трихомониаза у беременных:

- эрадикация возбудителя;
- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- благоприятное течение беременности, родов, послеродового периода и периода новорожденности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты **противомикробных** средств для системного применения включают:

- аллергические реакции;
- тошноту;
- рвоту;
- нарушение аппетита;
- снижение настроения.

Применение **местных ЛС** может сопровождаться:

- жжением;
- зудом;
- отеком стенок влагалища.

Ошибки и необоснованные назначения

В I триместре беременности в период органогенеза и плацентации лечение **производными нитроимидазола** противопоказано в связи с высоким риском повреждающего действия на формирующиеся органы и системы эмбриона и плода.

Прогноз

В литературе не описаны специфические для трихомонадной инфекции осложнения беременности.

Однако частое сочетание УТ с гонореей, хламидиозом, микоплазмозом может приводить к тяжелым заболеваниям во время беременности и в перинатальном периоде.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.*
2. *Кисина В.И. Урогенитальный трихомоноз: проблемы и пути их решения. Инфекции, передаваемые половым путем. 2001; 6: 14—17.*
3. *Межевитинова Е.А., Ходжаева З.С. Трихомонадный вульвовагинит: пути повышения эффективности лечения. Вестн Рос. ассоц. акуш.-гин., 2000; 3: 124—128.*
4. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний. Под ред. В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.*
5. *Молочков В.А. Урогенитальный трихомоноз и ассоциированные урогенитальные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). Рос. журн. кожн. вен. бол., 2000; 3: 48—56.*
6. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции. М.: Династия, 2003.*

Урогенитальный хламидиоз и беременность

Указатель описаний ЛС

Урогенитальный хламидиоз (УХ) — высококонтагиозное инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы и оказывающее выраженное влияние на генеративную функцию.

Эпидемиология

Частота выявления УХ у беременных варьирует от 10 до 22%.

Классификация

В соответствии с международной классификацией болезней десятого пересмотра выделяют следующие **формы УХ**:
- хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта;
- хламидийная инфекция органов малого таза и других мочеполовых органов;
- хламидийная инфекция аноректальной области;
- хламидийный фарингит;
- хламидийная инфекция другой локализации.

Этиология и патогенез

Возбудителем УХ является *Chlamydia trachomatis*. Особенности жизнедеятельности этого микроорганизма и патогенез УХ подробно описаны в *главе «Гинекологические заболевания»*.

У беременных возможно **несколько механизмов внутриутробного инфицирования плода**:
- восходящий путь в случае специфического вульвовагинита и цервицита;
- нисходящий путь — при локализации воспалительного процесса в области придатков матки;
- трансплацентарный — при поражении эндометрия и децидуальной оболочки;
- в родах — непосредственное заражение новорожденного при прохождении родовых путей матери.

Часто УХ сочетается с другими заболеваниями, передаваемыми половым путем.

Клинические признаки и симптомы

Для УХ на фоне беременности характерно малосимптомное течение. Единственным проявлением заболевания могут быть цервицит и псевдоэрозия шейки матки.

При инфицировании беременной *C. trachomatis* или обострении инфекционного процесса, существовавшего до начала беременности, появляются/усиливаются слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, присоединяется вульвовагинит (чаще всего трихомонадный), возникает дизурия.

При беременности на фоне УХ возможно развитие следующих **осложнений**:

- угрозы прерывания беременности;
- неразвивающейся беременности;
- спонтанных абортов в ранние сроки;
- внематочной беременности;
- аномалий плаценты;
- хронической плацентарной недостаточности;
- гипотрофии плода;
- хронической внутриутробной гипоксии плода;
- внутриутробной инфекции (плацентит, хориоамнионит);
- эндометрита во время родов;
- осложненного течения послеродового и послеабортного периода.

Клинические формы хламидийной инфекции у новорожденных:

- малые:
  — конъюнктивит;
  — вульвовагинит;
  — везикулопустулез;
  — омфалит;
  — ринит;
  — отит;
- тяжелые:
  — пневмония;
  — сепсис;
  — менингит и др.;
- нарушение процессов адаптации в неонатальном периоде:
  — длительная желтуха;
  — большая потеря массы тела и медленное ее восстановление;
  — снижение мышечного тонуса;
  — синдром угнетения центральной нервной системы.

Полиморфизм клинических проявлений хламидийной инфекции у новорожденных объясняется частым сочетанием УХ у беременных с бактериальной и вирусной инфекцией.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика УХ во время беременности проводится по общепринятым принципам *(см. главу «Гинекологические заболевания»)*.

Кратность лабораторного обследования — до лечения и через 3—4 недели после его окончания, далее по показаниям.

Дополнительные методы обследования во время беременности:

- постановка комплекса серологических реакций на сифилис;
- определение антител к вирусу иммунодефицита человека, гепатиту С, HBsAg;
- обследование для выявления других ЗППП (гонорея, трихомониаз, микоплазмоз и др.);
- клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови;
- оценка иммунного статуса;
- кольпоскопия;
- УЗИ органов малого таза;
- комплексная оценка нарушений в системе мать — плацента — плод (УЗИ матки, плаценты, плода; допплерографическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотока, оценка показателей кардиотокограммы и биофизического профиля плода).

Дифференциальный диагноз

УХ во время беременности необходимо дифференцировать от следующих заболеваний:

- гонореи;
- трихомониаза;
- микоплазмоза;
- воспалительных заболеваний органов малого таза.

Клинические рекомендации

Сложности в лечении УХ на фоне беременности обусловлены особенностями течения хламидиоза (скудная симптоматика, вялое течение, многоочаговость воспалительного процесса, наличие сочетанных хламидийно-уроплазменных, хламидийно-трихомонадных и других ЗППП, устойчивость к традиционным методам лечения), сопутствующими осложнениями самой беременности и ограниченным кругом ЛС в связи с возможным отрицательным воздействием на плод.

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия занимает ведущее место в лечении УХ, ее необходимо назначать сразу же после установления диагноза.

Повторные курсы антибактериальной терапии назначают при обострении заболевания или появлении клинических признаков внутриутробного инфицирования, подтвержденного данными УЗИ.

ЛС выбора:

Джозамицин внутрь 0,5 г 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Спирамицин внутрь 3000 000 ЕД 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Эритромицин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 7—10 сут.

Альтернативные ЛС:

Азитромицин внутрь 1 г, однократно ***или***
Эритромицин внутрь 0,25 г 4 р/сут, 14 сут.

Все перечисленные ЛС рекомендуется назначать после 14-й недели беременности, когда завершается процесс органогенеза.

В послеродовом периоде при необходимости назначают ЛС, рекомендуемые для беременных.

Иммунотерапия и другие методы лечения

Дополнительные методы лечения пациенток с УХ:

- профилактика и терапия осложнений беременности — угрозы прерывания, плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии, задержки внутриутробного развития плода и др.;
- коррекция нарушений иммунного и интерферонового статуса.

ЛС выбора:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 0,25 г/кг через сутки 3 раза (при необходимости лечение проводится в I, II триместрах беременности и за 10—14 дней до предполагаемого срока родов).

Альтернативные ЛС:

Женьшеня экстракт внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес ***или***
Интерферон альфа-2b в прямую кишку 500 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут (повторные курсы с интервалом 7 дней с 28-й до 40-й нед беременности) ***или***
Лимонника плоды, настойка, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес ***или***
Системные энзимы внутрь 3—5 драже 3 р/сут, 1 мес ***или***
Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 2—3 р/сут, 1 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения УХ у беременных:

- эрадикация возбудителя;
- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- купирование признаков внутриутробного инфицирования плода (исчезновение плацентита, нормализация содержания околоплодных вод, улучшение показателей фетоплацентарного кровотока и др.).

Осложнения и побочные эффекты лечения

При проведении фармакотерапии возможны:

- аллергические реакции;
- индивидуальная непереносимость ЛС;

- развитие устойчивости хламидий к выбранному ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

В связи с возможным отрицательным воздействием на плод во время беременности противопоказано применение **противомикробных ЛС** следующих групп:

- аминогликозидов;
- тетрациклинов;
- фторхинолонов;
- некоторых макролидов (рокситромицин).

Прогноз

Признаки хламидийной инфекции отмечаются у 60—70% детей, рожденных от матерей с клинически проявляющимся УХ.

Литература

1. *Гранитов В.М.* Хламидиозы. М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА 2000.
2. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. СПб.: Ольга, 2000
3. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ассоциированных с ними заболеваний. Под ред В.Н. Серова, А.А. Кубановой. М., 2000.
4. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
5. *Савичева А.М., Башмакова М.А.* Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. Под ред. Э.К. Айламазяна. Н. Новгород: НГМА, 1998.

Цитомегаловирусная инфекция и беременность

Указатель описаний ЛС

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — распространенное вирусное заболевание с широким спектром клинико-патогенетических вариантов, которое вызывает цитомегаловирус (ЦМВ).

ЦМВИ относится к оппортунистическим инфекциям, клинические проявления которых становятся возможными лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита.

В последние годы в связи с ростом распространенности наркомании, ВИЧ-инфекции, иммунодефицитных состояний наметилась тенденция к повышению частоты ЦМВИ.

Классификация

Единой классификации ЦМВИ не существует.

Условно можно выделить следующие **формы**:
- локализованная;
- генерализованная (у лиц с иммунодепрессией).

Эпидемиология

Источником инфекции является человек — хронический носитель ЦМВ или больной с той или иной формой заболевания. Возбудитель находится в его биологических жидкостях и выделениях: крови, моче, слюне, слезной жидкости, отделяемом носоглотки, цереброспинальной жидкости, грудном молоке, околоплодных водах, цервикальном и вагинальном секретах, сперме, фекалиях. Это определяет многочисленность путей и относительную легкость заражения ЦМВ.

Возможны следующие **механизмы и пути передачи инфекции**:
- фекально-оральный механизм;
- воздушно-капельный путь (аэрозольный механизм);
- контактный механизм:
  - — контактно-бытовой путь;
  - — половой путь;
- при парентеральных манипуляциях, гемотрансфузиях, трансплантации органов и тканей. В трансплантологии источниками ЦМВ могут являться донорские органы и ткани, особенно при пересадке костного мозга и почек. Инфицирование возможно и при трансфузии серопозитивной (инфицированной)

9—1702

крови серонегативным реципиентам, в т.ч. беременным женщинам и недоношенным новорожденным. Особенно велик риск инфицирования детей при заменных переливаниях крови или повторных гемотрансфузиях от эпидемически опасных доноров;
- вертикальный механизм, обеспечивающий переход возбудителя от матери к плоду.

При ЦМВИ большая роль отводится слюне, поэтому данное заболевание называют еще болезнью поцелуев.

Несмотря на то что ЦМВ — широко распространенный возбудитель, он не отличается высокой контагиозностью. Для передачи инфекции требуется близкий или интимный контакт между людьми. В этой связи рассматривают две волны атаки ЦМВИ: к 3-летнему возрасту и периоду половой зрелости. Кроме того, ЦМВИ является универсальной и профессиональной болезнью проституток и мужчин-гомосексуалистов.

ЦМВ является одной из причин врожденной вирусной инфекции. Распространенность ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,2 до 3% и более. При этом примерно 1% детей рождаются с признаками заболевания.

Инфицирование плода возможно:
- внутриутробно:
  - — трансплацентарно;
  - — при контакте с инфицированными околоплодными водами (при их аспирации или заглатывании, через кожные покровы и конъюнктиву);
- во время родов, при прохождении через инфицированные родовые пути матери.

Новорожденный может быть инфицирован через молоко матери или при гемотрансфузии. Инфицирование через грудное молоко происходит в среднем в 63% всех случаев инфицирования новорожденных ЦМВ.

Этиология и патогенез

Возбудитель ЦМВИ — *Cytomegalovirus hominis* — ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*.

В настоящее время в международных каталогах зарегистрированы 3 штамма ЦМВ: АД-169, Davis и Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все 3 вида. Необходимо отметить, что от одного человека может быть выделено несколько штаммов этого вируса.

Отличительные особенности ЦМВ по сравнению с другими представителями герпесвирусной инфекции:
- необычайно крупная ДНК;
- возможность репликации без повреждения клетки;
- меньшая цитопатогенность в культуре тканей;
- медленная репликация вируса;
- сравнительно низкая вирулентность;
- более узкий спектр хозяев;
- меньшая чувствительность к аналогам нуклеозидов;
- резкое подавление клеточного звена иммунитета со снижением отношения CD4/CD8;
- тропность к эпителию слюнных желез и способность к длительному персистированию в лимфоцитах.

При взаимодействии вируса с клеткой в зависимости от генетических особенностей и конкретных условий контактирования развивается продуктивная (острая) или непродуктивная (латентная, хроническая) инфекция.

Продуктивная инфекция в своем развитии проходит несколько стадий (абсорбция вирионов на поверхности клетки, проникновение в клетку, депротеинизация, транскрипция, трансляция, репликация ДНК, формирование и выход вирионов из клеток) и заканчивается образованием полноценных вирусных частиц.

Непродуктивная инфекция (состояние скрытого вирусоносительства) характеризуется длительным сохранением вируса в клетке и возможностью передачи его дочерним клеткам.

Наиболее высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез, преимущественно околоушных. После размножения в них и, возможно, в других экзокринных железах ЦМВ проникает в кровь, в дальнейшем оседая и персистируя в лимфо-

цитах и мононуклеарных фагоцитах (реже в палочкоядерных лейкоцитах). При этом в каждой пораженной клетке может находиться почти 10 тыс. вирусных частиц. Примерно 1% мононуклеарных клеток периферической крови вирусоносителей содержат вирусный геном. Находящиеся в лимфоцитах ЦМВ устойчивы к действию специфических антител. Это обстоятельство обусловливает латентное субклиническое течение ЦМВИ на протяжении всей жизни человека.

При реактивации ЦМВИ на фоне снижения иммунитета возникают вирусемия и гематогенная диссеменация: вирусы выходят в жидкую среду и разносятся током крови или лимфы в различные органы и ткани, происходит повторное поражение экзокринных железистых органов, развиваются васкулиты. Вирионы индуцируют специфический цитомегалический метаморфоз клеток различных органов и тканей. Возможна генерализация инфекции вплоть до развития септического состояния.

Основным морфологическим признаком ЦМВИ является образование гигантских (25—40 мкм) цитомегалических клеток, содержащих 1—2 типичных внутриядерных включения.

Во время беременности ЦМВ, нарушая плацентарный барьер, проникает из межворсинчатого пространства в кровоток плода, после чего происходит диссеминация в его органах. Поражается и плодовая часть плаценты.

Трансплацентарная передача вируса — главная причина антенатальных повреждений. Возможно развитие синдрома «инфекции околоплодных вод», при котором вирусы с током крови достигают околоплодных оболочек, адсорбируются на них и инфицируют амниотическую жидкость. Инфицирование вод может происходить также восходящим путем — через родовой канал, при преждевременном или раннем повреждении плодных оболочек, и нисходящим — через синцитий хориона, из брюшной полости через маточные (фаллопиевы) трубы.

В патогенезе внутриутробной инфекции существенная роль отводится:

- непосредственному воздействию ЦМВ на эмбрион или плод;
- интоксикации продуктами нарушенного метаболизма матери (ацидоз, изменения клеточных мембран), а также продуктами распада вируса;
- гипертермии и гипоксии.

Спектр повреждений при внутриутробной ЦМВИ весьма широк, характер дефекта зависит от особенностей морфогенеза и типичных ответных реакций эмбриона или плода, а также от продолжительности воздействия патологического фактора и срока гестации.

Чем раньше произошло инфицирование эмбриона или плода, тем тяжелее последствия.

Результатом повреждающего действия ЦМВ могут стать нарушение плацентарной циркуляции на фоне тромбозов и васкулита, клеточные некрозы и иммунологические реакции с образованием циркулирующих иммунных комплексов.

Для внутриутробного инфицирования характерно поражение плаценты, приводящее к синдрому ее недостаточности, гипоксии и задержке внутриутробного развития плода, невынашиванию беременности, рождению ребенка с низкой массой тела. Следствием плацентита могут быть выкидыш, мертворождение, гипоксия плода.

Длительная персистенция ЦМВ или частая повторная реактивация инфекции отягощают течение инфекции, отрицательно влияют на рост и внутриутробное развитие плода.

Клинические признаки и симптомы

Характерная особенность ЦМВИ — необычайно широкий спектр клинико-патогенетических вариантов, что определяется различными взаимоотношениями между вирусом, уровнем иммунитета (прежде всего клеточного) и механизмом инфицирования.

Очерченных нозологических границ, «собственного клинического лица» у ЦМВИ нет. Клиническая картина этого заболевания зависит, прежде всего, от

формы инфекции — первичного заражения, реинфекции или реактивации латентного вируса.

У иммунокомпетентных лиц первичное инфицирование ЦМВ не сопровождается клиническими симптомами, формируется бессимптомное вирусоносительство. Лишь у 5% взрослых при первичном инфицировании ЦМВ инфекция протекает как острый локализованный процесс и проявляется гриппоподобной симптоматикой, иногда с развитием мононуклеозоподобного синдрома (повышение температуры тела, катаральные явления, увеличение шейных и подчелюстных ЛУ), отеком и болезненностью околоушных слюнных желез (сиалоаденит).

Редко встречается цитомегаловирусный гепатит с характерными клинико-биохимическими симптомами, которые регрессируют быстро, буквально в течение недели. В дальнейшем инфекция протекает латентно.

У лиц с иммунодепрессией развивается генерализованная форма ЦМВИ, которая при первичном инфицировании протекает более тяжело, чем при обострении латентной или хронической инфекции. При этом поражаются легкие, почки, ЖКТ, печень, ЦНС, глаза, надпочечники, селезенка, поджелудочная железа, ЛУ и другие органы. При вирусоносительстве или субклинической хронической инфекции возможна персистенция вируса в одном или различных органах.

При ЦМВИ у женщин возможно поражение урогенитального тракта. При этом ЦМВ чаще всего обнаруживают случайно, инфекция протекает субклинически и носит хронический характер. Частота выделения ЦМВ из урогенитального тракта у беременных, рожениц и матерей может достигать 3—18% и более.

У гинекологических больных, наряду с обусловленными ЦМВ воспалительными процессами в половых органах (вульвовагинит, цервицит, эктопия шейки матки, эндометрит, сальпингоофорит), могут наблюдаться хронические заболевания подчелюстных, околоушных слюнных желез. Отмечаются общее недомогание, головная боль, быстрая утомляемость, слизистые выделения из носа, налеты в области неба, десен, носоглотки, увеличение и болезненность при пальпации подчелюстных и околоушных слюнных желез, а также обильные слизистые выделения беловато-голубоватого цвета из половых органов и прямой кишки. При гинекологическом осмотре выявляются мелкие (1—2 мм) уплотнения в области слизистой оболочки больших и малых половых губ, слизистая оболочка влагалища гиперемирована, отечна, покрыта налетом белесовато-голубоватого цвета, который легко удаляется шпателем, не нарушая целостности слизистой оболочки и без ее кровоточивости. В клинических анализах крови отмечается лейкопения.

В период беременности в большинстве случаев возникает обострение хронической или латентной инфекции, которая, как правило, не имеет явных клинических проявлений у матери. Присутствие в сыворотке крови беременной антител не предотвращает реинфицирования или реактивации вируса и его трансплацентарную передачу плоду. Вероятность инфицирования наименьшая в первые 2 триместра гестации (около 20%) и достигает 40% к ее концу.

Беременность при ЦМВИ обычно протекает с осложнениями, что также зависит от формы инфекции, срока гестации, состояния иммунитета пациентки.

К наиболее частым **осложнениям** гестационного периода относятся:

- неразвивающаяся беременность;
- самопроизвольный выкидыш;
- невынашивание беременности;
- внутриутробное инфицирование плода;
- плацентарная недостаточность;
- аномалии и синдром задержки развития плода;
- гипоксия плода;
- мертворождение;
- многоводие;
- угроза преждевременных родов;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.

Степень поражения плода не всегда соответствует степени тяжести заболевания матери. Так, тяжелые поражения плода возможны в случаях легкого или субклинического (инаппарантного) течения за-

болевания у матери и даже в случаях латентного вирусоносительства.

У женщин с латентной ЦМВИ может родиться ребенок как с отсутствием видимых поражений, так и с развитием мононуклеозоподобного синдрома (умеренная лимфаденопатия, небольшое повышение температуры тела, гепатомегалия, безжелтушный гепатит с доброкачественным течением), а также со скрытым ЦМВ-синдромом, который включает в себя нарушения, выявляемые на более поздних стадиях развития ребенка (хориоретинит с атрофией зрительных нервов, глухота, нарушение речи, снижение интеллекта).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Заболевание диагностируют на основании анамнеза, жалоб и результатов обследования.

В анамнезе обращают внимание на наличие вредных привычек (наркомания), род занятий (проституция), сексуальную ориентацию (секс-меньшинство), частые воспалительные заболевания половых органов, органов мочевыделительной системы, дыхания, другую экстрагенитальную патологию и инфекционные заболевания (особенно ВИЧ-инфекцию), применение цитостатических ЛС (в частности, при трансплантации органов и тканей), гемотрансфузии, др.

Лабораторные методы диагностики:

- молекулярно-биологические:
  - — полимеразная цепная реакция;
  - — ДНК-гибридизация;
- иммунологические методы:
  - — выявление антигена вируса простого герпеса:
    - реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции;
    - иммуноферментный анализ (ИФА);
  - — выявление специфических антител в сыворотке крови методом ИФА:
    - иммуноглобулины класса M свидетельствуют о первичной или реактивации вторичной инфекции;
    - иммуноглобулины класса G свидетельствуют о хронической ЦМВИ;
- вирусологические методы выявления и идентификации ЦМВ (изоляция вируса на клеточной культуре).

Золотым стандартом в выявлении ЦМВИ является выделение вируса и его типирование. Материалом для исследования является соскоб со слизистой оболочки мочеиспускательного канала, влагалища, канала шейки матки, а также сыворотка крови.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ЦМВИ необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- токсоплазмозом;
- листериозом;
- герпетической инфекцией;
- инфекционным мононоуклеозом.

Клинические рекомендации

При первичной ЦМВИ у матери до 22-й недели гестации, подтвержденной клинико-лабораторно, и неспецифических ультразвуковых признаках патологии плода показано прерывание беременности по медицинским показаниям.

Родоразрешение путем кесарева сечения проводят лишь по сумме относительных показаний (внутриутробная инфекция, хроническая гипоксия и синдром задержки развития плода II и III степени, первичное и вторичное бесплодие в анамнезе и др.).

Специфических противовирусных ЛС не существует.

Для профилактики или лечения реактивации ЦМВИ проводят следующую фармакотерапию:

Иммуноглобулин человека нормальный
в/в капельно 0,2—0,5 г/кг
через сутки, 3 введения ***или***
Интерферон альфа-2b в прямую кишку
500 000—1000 000 МЕ (1 свеча)
1 р/сут, 10—14 сут

\+

Системные энзимы 3 табл. 3 р/сут,
1 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:
- отсутствие жалоб и клинических проявлений заболевания;
- динамика титра специфических антител, данные реакции прямой иммунофлуоресценции;
- предотвращение инфицирования плода и новорожденного.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **иммуномодуляторов** наиболее часто встречаются осложнения:
- повышение температуры тела;
- озноб;
- общее недомогание;
- миалгия.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованно лечение без лабораторного подтверждения диагноза ЦМВИ.

Прогноз

При генерализованной форме первичной ЦМВИ у беременных прогноз неблагоприятный как для матери, так и для плода.

Литература

1. *Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л.* Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М., 2001.
2. *Хантер Хандсфилд.* Заболевания, передающиеся половым путем. М.: Бином, 2004.
3. *Oshiro B.T.* Protocols for Infections Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2nd ed. Editors P.B. Mead, et al. Oxford 2000; 157—170.
4. *Sweet R.L., Gibbs R.S.* (Eds). Infections Diseases of the Female Genital Tract. 3rd ed. Baltimore 1995; 469—479.
5. *Whitley R.J., Weber T., Pass R.* (Eds). Herpesvirus Infections in Pregnancy: The 7th Annual Meeting of the International Herpes Management Forum. London 1999; 40—60.

Глава 19. ВИЧ-инфекция: профилактика передачи от матери ребенку

Указатель описаний ЛС

Зидовудин
Ламивудин
Невирапин
Фосфазид

ВИЧ-инфекция — антропонозная инфекция, характеризующаяся прогрессирующим поражением иммунной системы, приводящим к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и смерти от вторичных заболеваний.

Эпидемиология

Передача вируса от инфицированной матери ребенку может происходить:

- антенатально (трансплацентарно, через амниотические оболочки и околоплодные воды, при диагностических инвазивных манипуляциях);
- интранатально (во время родов);
- постнатально (в период грудного вскармливания).

Внутриутробное инфицирование, по-видимому, встречается реже, в то время как основная часть случаев передачи происходит во время родов или на поздних сроках беременности. Этот вывод основан на отсутствии синдрома дисморфизма, связанного с ВИЧ, отсутствии проявлений ВИЧ-инфекции при рождении, а также на наблюдении, что 50% детей, у которых ВИЧ не обнаруживается в первую неделю жизни, оказываются инфицированными в более поздние сроки.

Установлено, что внутриутробное инфицирование ВИЧ может произойти в любой срок беременности: ВИЧ был выделен из тканей 10—15-недельных плодов, амниотической жидкости в I и II триместрах беременности, из плацентарной ткани после своевременных родов.

Свидетельствами внутриутробной передачи (начиная с 8-й недели беременности) могут служить:

- обнаружение ВИЧ-1 и вирусных антигенов в пробах околоплодных вод и плацентарной ткани;
- выделение вируса у некоторых инфицированных младенцев при рождении, что предполагает передачу до рождения;
- очень ранняя заболеваемость некоторых инфицированных младенцев, позволяющая предположить, что они были инфицированы внутриутробно.

При инфицировании эмбриона в I триместре беременность чаще всего самопроизвольно прерывается. При инфицировании в более поздние сроки беременность

пролонгируется. В ряде исследований показано, что антенатальное инфицирование происходит преимущественно незадолго до родов. Большинство исследователей придерживается мнения, что около 50% младенцев инфицируются непосредственно во время родов. На долю грудного вскармливания следует отнести около 20% всех случаев перинатального инфицирования.

Ежегодно в мире от больных матерей инфицируются 600—800 тыс. новорожденных детей, общее число детей с ВИЧ/СПИДом достигло на планете более 3 млн, при том что около 500 тыс. детей ежегодно умирают по этой причине.

Уровень перинатальной передачи ВИЧ варьирует от 24 до 40% в развивающихся странах при грудном вскармливании и в отсутствие других мер профилактики и от 2 до 10% в экономически развитых странах при проведении комплекса профилактических мероприятий.

Почему же вертикальная передача ВИЧ-инфекции происходит не всегда? Факторы, способствующие передаче вируса от матери ребенку, достаточно сложны и многообразны. Передаче инфекции способствуют различные патологические состояния матери и плода, нарушение защитной функции плаценты, особенности течения родов.

Безусловно, имеет значение состояние здоровья матери в целом. Негативно влияют употребление наркотиков, алкоголя, беспорядочные половые связи во время беременности, неполноценное питание. Риск перинатального инфицирования увеличивается при острой стадии ВИЧ-инфекции и прогрессировании заболевания, когда отмечается высокий уровень вирусемии — более 10 тыс. копий в 1 мкл. Показано, что свыше 50% женщин передали инфекцию при вирусной нагрузке более 50 тыс. копий в 1 мкл. Риск возрастает при снижении количества лимфоцитов CD4 менее 500 клеток в 1 мкл крови, а также при наличии у матери экстрагенитальной патологии (заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет), других ЗППП.

Немаловажное значение имеют генотип и фенотип вируса. Установлен целый ряд подтипов ВИЧ-1 с различными географическими зонами распространения. Подтип Е обладает повышенной способностью инфицировать эпителиальные клетки влагалища и шейки матки. При инфицировании ВИЧ-2 частота вертикальной передачи инфекции значительно ниже.

Большое значение придается состоянию плаценты, ее целостности, наличию повреждений клеток и чувствительности клеток к вирусу. Доказана корреляция между увеличением частоты передачи ВИЧ и наличием хорионамнионита, плацентарной недостаточности, а также преждевременной отслойки плаценты и кровотечения. Необходимо учитывать гестационный возраст плода при рождении, недоношенные дети инфицируются чаще. ВИЧ-инфекция может явиться причиной преждевременных родов при антенатальном варианте инфицирования. В родах недоношенный ребенок также подвергается большему риску в связи с незрелостью иммунной системы. Нарушение целостности кожных покровов и слизистых оболочек новорожденного является дополнительным фактором риска.

Аномалии родовой деятельности, продолжительность родов более 12 ч, безводный период более 4 ч, большое количество влагалищных исследований, применение амниотомии, эпизиотомии, перинеотомии, наложение акушерских щипцов, инвазивный мониторинг в родах увеличивают вероятность передачи вируса.

Классификация

В России в настоящее время принята клиническая классификация ВИЧ-инфекции, предложенная В.И. Покровским.

См. «Клинические проявления и симптомы».

Этиология и патогенез

ВИЧ принадлежит к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Ин-

фекции, вызываемые представителями этого семейства, обычно характеризуются длительным латентным периодом.

В настоящее время известны **2 типа вируса**, отличающиеся структурой генома и серологическими характеристиками: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Наибольшее распространение в мире имеет ВИЧ-1, тогда как ВИЧ-2 встречается преимущественно в Западной Африке.

Источником ВИЧ является инфицированный человек на всех стадиях заболевания, который остается заразным на протяжении всей своей жизни.

Выделяют следующие **пути инфицирования**:

- половой;
- парентеральный;
- перинатальный:
  - — вертикальный (от матери ребенку во время беременности и родов);
  - — горизонтальный (от матери ребенку при грудном вскармливании, от инфицированного ребенка здоровой женщине, кормящей его грудью).

В организме человека вирус с помощью гликопротеида оболочки gp120 фиксируется на мембране клеток, имеющих рецептор — белок CD4 (Т-хелперы, клетки нейроглии, моноциты, макрофаги, эндотелий сосудов и др.). Затем вирус проникает в клетку, его РНК с помощью фермента ревертазы синтезирует ДНК, которая встраивается в генетический аппарат клетки, где может сохраняться в неактивном состоянии в виде провируса пожизненно.

При активизации провируса в зараженной клетке происходит интенсивное накопление новых вирусных частиц, что ведет к разрушению клеток и поражению новых. Свободный белок gp120 может соединяться с рецептором CD4 неинфицированных Т-хелперов, при этом как инфицированные, так и неинфицированные лимфоциты распознаются иммунной системой как чужеродные и разрушаются клетками-киллерами. Кроме того, инфицированные Т-хелперы приобретают способность образовывать массивные скопления, в результате чего резко снижается их количество.

Инфицированные ВИЧ лимфоциты CD4 не могут осуществлять свою иммунную функцию, а В-клетки перестают синтезировать специфические антитела, но начинают производить большое количество неспецифических иммуноглобулинов. Происходит постепенное разрушение иммунной системы, нарушение нормальной реакции на чужеродный агент.

Человек, зараженный ВИЧ, становится беззащитным перед микроорганизмами, в т.ч. и перед такими, которые не представляют угрозы для нормального человека (оппортунистические инфекции), возникает возможность развития злокачественных опухолей.

Клинические проявления и симптомы

Согласно классификации В.И. Покровского (создана в 1989 г., модифицирована в 2001 г.), выделяют следующие стадии ВИЧ-инфекции:

- **стадия инкубации** — период от момента заражения до появления признаков «острой инфекции» и/или выработки антител;
- **стадия первичных проявлений** — возникает первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител, может протекать в нескольких формах:
  - — 2А — бессимптомная;
  - — 2Б — острая ВИЧ-инфекция без вторичных проявлений;
  - — 2В — острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (ангина, бактериальная пневмония, кандидоз, герпес);
- **латентная стадия** — происходит медленное прогрессирование иммунодефицита с постепенным снижением уровня лимфоцитов CD4, умеренной репликацией вируса и незначительной лимфаденопатией;
- **стадия вторичных заболеваний** — продолжающаяся репликация ВИЧ, приводящая к гибели лимфоцитов CD4 и истощению их популяции, к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических), инфекци-

онных и/или онкологических заболеваний. В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют стадии А, Б, В:

— 4А — бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей;
— 4Б — более тяжелые и длительные поражения кожи, саркома Капоши, снижение массы тела, поражения периферической нервной системы и внутренних органов;
— 4В — тяжелые, угрожающие жизни оппортунистические заболевания;

- **терминальная стадия** — вторичные заболевания приобретают необратимое течение, проведение терапии не дает результатов, пациенты умирают в течение нескольких месяцев.

У взрослых период от инфицирования до появления клинических проявлений заболевания обычно составляет 2—4 недели, однако описаны случаи более длительного инкубационного периода — до 10 месяцев.

Антитела к ВИЧ появляются в течение 3—12 недель после заражения.

Длительность стадии первичных клинических проявлений составляет 5—44 суток (у 50% пациентов — 1—2 недели).

Следующий за стадией первичных клинических проявлений латентный период может длиться многие годы (от 2 до 20 лет и более).

При дальнейшем прогрессировании у пациентов появляются клинические симптомы, заболевание переходит в следующую стадию — **СПИД-ассоциированный комплекс**.

Среднее время от начала тяжелой иммуносупрессии до постановки диагноза СПИДа у людей, не получавших антиретровирусное лечение, составляет 12—18 месяцев.

По определению ВОЗ, диагноз СПИДа устанавливается у пациентов, имеющих антитела к ВИЧ, с количеством лимфоцитов CD4 менее 200 в 1 мкл и наличием одного из заболеваний, свидетельствующих о наличии СПИДа:

- кандидоза пищевода, трахеи, бронхов и легких;
- криптококкоза внелегочного;
- криптоспоридиоза кишечника хронического;
- цитомегаловирусной инфекции (с поражением других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов);
- цитомегаловирусного ретинита;
- простого герпеса с изъязвлениями;
- гистоплазмоза диссеминированного или внелегочного;
- изоспороза кишечника хронического;
- ВИЧ-ассоциированной деменции;
- саркомы Капоши;
- пневмоцистной пневмонии;
- сальмонеллезной септицемии;
- токсоплазмоза головного мозга.

Особенности течения ВИЧ-инфекции на фоне антиретровирусной терапии

Высокоактивная антиретровирусная терапия может остановить естественное прогрессирование инфекции. Благодаря улучшению иммунного статуса предупреждается развитие или излечиваются оппортунистические инфекции, увеличивается продолжительность жизни пациентов.

Однако не все пациенты, получающие антиретровирусную терапию, поддаются лечению, у них возможно прогрессирование болезни с развитием вторичных и оппортунистических заболеваний.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ВИЧ-инфекции включает 2 этапа:

- установление собственно заражения ВИЧ;
- определение стадии, характера течения и прогноза заболевания.

Диагноз устанавливают на основании комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований.

Иммуноферментный анализ (ИФА) — скрининговый тест выявления в сыворот-

ке крови антител к ВИЧ, проводится при добровольном тестировании, в комплексе при диагностическом обследовании пациентов, а также по клиническим показаниям. В случае положительного результата анализ в лаборатории проводится 2 раза (с той же сывороткой), и при получении хотя бы еще одного положительного результата сыворотку направляют для постановки подтверждающего теста. Наиболее ранний срок обнаружения антител — 2 недели с момента заражения. В 90—95% случаев антитела появляются в течение 3 месяцев, у 5—9% инфицированных — через 6 месяцев и у 0,5—1% — в более поздние сроки. Необходимо помнить, что в стадии СПИДа количество антител может снижаться вплоть до полного исчезновения.

Иммунный блотинг — метод проверки специфичности результатов ИФА. Принцип этого метода заключается в выявлении антител к определенным белкам вируса. До получения положительного результата и при отрицательном результате этого теста человек считается здоровым.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) применяется для уточнения прогноза и тяжести ВИЧ-инфекции. Позволяет определить вирусную нагрузку — количество копий РНК ВИЧ в сыворотке крови. Рекомендуется выполнять каждые 6—12 месяцев в отсутствие лечения, каждые 3—6 месяцев на фоне лечения, после перенесенных инфекций или вакцинации, при изменении характера терапии, для определения подтипа вируса в популяции, для сопоставления с клиническим течением болезни и уровнем лимфоцитов CD4. Вирусная нагрузка используется для быстрой оценки эффективности антиретровирусной терапии. Клинически значимым считается изменение содержания РНК ВИЧ не менее чем в 3 раза. При эффективной антиретровирусной терапии уже к 4—8-й неделе отмечается снижение уровня РНК ВИЧ в 3—5 раз. К 12—16-й неделе у большинства пациентов уровень РНК ВИЧ становится неопределяемым. Метод ПЦР успешно применяется для диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. **Преимущество ПЦР** состоит в том, что эта реакция позволяет выявить генетический материал вируса в инкубационном и раннем клиническом периодах, когда антитела могут отсутствовать.

Помимо специфических методов диагностики применяются **иммунологические методы**, позволяющие определить стадию заболевания: определение общего количества лимфоцитов, Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и иммунорегуляторного индекса — отношения CD4/CD8.

У здоровых взрослых людей минимальное число лимфоцитов CD4 составляет 1400 в 1 мкл. Уменьшение количества Т-хелперов до 500 клеток в 1 мкл свидетельствует о развивающейся иммуносупрессии, а в стадии СПИДа их менее 200 в 1 мкл.

Содержание Т-хелперов является важным прогностическим признаком: риск развития СПИДа и смерти в ближайшие 24 месяца у больных с количеством лимфоцитов CD4 более 500 в 1 мкл составляет 5%, а у лиц с количеством менее 50 в 1 мкл — 70%.

Уровень Т-хелперов помогает оценить потребность в антиретровирусной терапии, а повышение Т-хелперов через 1 месяц после начала терапии считается критерием ее эффективности.

Отношение CD4/CD8 у здоровых людей составляет 1,8—2,2, снижение его до 1 и ниже отмечается в стадии СПИДа.

При установлении диагноза ВИЧ-инфекции обязательно указывается стадия заболевания и дается подробная расшифровка вторичных заболеваний.

На протяжении последних 10 лет в России проводится около 20—25 млн ИФА ежегодно, в т.ч. 2,5 млн ИФА у беременных. Согласно принятым стандартам оказания медицинской помощи, тестирование беременных осуществляется первый раз при постановке на учет по беременности (при первом обращении), второй раз — на 30—32-й неделе беременности. Во многих родовспомогательных учреждениях при поступлении женщины на роды проводится третье тестирование.

Дифференциальный диагноз

Двукратное исследование при помощи ИФА с последующим подтверждением результата в иммуноблоте позволяет установить диагноз ВИЧ-инфекции с практически 100%-ной достоверностью.

Клинические рекомендации

Основная цель лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией — продление жизни с максимальным сохранением ее качества.

Основные принципы лечения:

- создание охранительного психологического режима;
- своевременное начало эффективной антиретровирусной терапии и профилактики вторичных заболеваний;
- тщательный подбор необходимого минимума ЛС;
- ранняя диагностика и своевременное лечение вторичных заболеваний.

Для лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа **применяют ЛС следующих групп**:

- ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;
- ингибиторы протеазы ВИЧ;
- ЛС из группы индукторов интерферонов, обладающие неспецифической противовирусной активностью.

Выделяют 2 **основные группы показаний к антиретровирусной терапии у беременных**:

- антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции;
- химиопрофилактика перинатальной передачи ВИЧ.

Это принципиально важно, поскольку антиретровирусную терапию ВИЧ-инфекции следует рассматривать как терапию, проводимую по жизненным показаниям, при решении вопроса о ее назначении необходимо придерживаться принципа о **приоритете сохранения жизни матери** перед сохранением плода.

В то же время **химиопрофилактика перинатальной передачи инфекции проводится в интересах плода**, поскольку состояние матери в это время не требует применения антиретровирусных средств.

В некоторых случаях терапия ВИЧ-инфекции у матери является также профилактикой заражения плода.

ВИЧ-инфекции на ранних сроках беременности

При выявлении ВИЧ-инфекции на ранних сроках беременности (в I триместре) — если женщина планирует сохранить беременность — вопрос о начале терапии крайне сложен из-за вероятности эмбриотоксического и тератогенного эффекта, но при высокой вирусной нагрузке задержка с назначением антиретровирусной терапии ухудшит прогноз течения заболевания у матери и повысит риск заражения плода.

Показания к антиретровирусной терапии определяются с учетом:

- стадии ВИЧ-инфекции;
- уровня лимфоцитов CD4;
- количества вирусных копий;
- срока беременности.

При сроке беременности до 10 недель лечение следует начинать:

- на стадии 2А, 2Б и 2В при вирусной нагрузке более 100 тыс. копий в 1 мл;
- на стадии 3А и 4А при количестве лимфоцитов CD4 менее 100 в 1 мкл, при вирусной нагрузке более 100 тыс. копий в 1 мл;
- на стадии 4В независимо от количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки.

Если лечение проводится в первые 14 недель беременности, предпочтительнее схемы, включающие диданозин и фосфазид, — наименее опасные для плода в эти сроки.

Из ингибиторов протеазы предпочтение отдается нелфинавиру. Теоретически все ныне известные ингибиторы протеазы могут повышать у беременных риск развития сахарного диабета или по крайней мере гипергликемии. Поэтому беременные, получающие ингибиторы протеазы, должны быть проинструктированы относительно симптомов гипергликемии. Определение уровня глюкозы в крови необходимо осуществлять не реже 1 раза в 2 недели.

Наступление беременности на фоне проводимого лечения

При наступлении беременности на фоне проводимого лечения его рекомендуется продолжать, если ВИЧ-инфекция находится на стадиях 2Б, 2В, 4Б и 4В.

При этом необходимо учитывать риск для плода и корректировать схемы лечения. Женщине необходимо объяснить высокую вероятность тератогенного воздействия ЛС, применяемых на ранних стадиях эмбриогенеза. Наилучшим вариантом в данной ситуации следует считать прерывание беременности.

При продолжении ранее назначенной терапии рекомендуется заменить зидовудин или ставудин фосфазидом, а залцитабин или ламивудин — диданозином.

Интенсивность терапии определяется исходя из имеющихся клинических, иммунологических и вирусологических показаний и данных об особенностях действия ЛС на организм беременной и плода.

При более благоприятных стадиях заболевания, если уровень лимфоцитов CD4 составляет не менее 200 клеток в 1 мкл, проводимое лечение следует прервать до завершения 13-й недели беременности. Однако, если в этот период болезнь будет прогрессировать, лечение следует возобновить.

Необходимо иметь в виду, что при планируемой беременности прием антиретровирусных ЛС следует прекратить до наступления у женщины фертильного менструального цикла, чтобы избежать эмбриотоксического воздействия. Отмена ЛС после задержки менструации менее эффективна в связи с тем, что процессы раннего эмбриогенеза уже завершены.

Профилактическое лечение

В настоящее время в мире применяются несколько схем профилактического лечения с целью снижения риска передачи ВИЧ от матери плоду.

Протокол 076

Протокол 076 предусматривает предупреждение передачи на всех трех стадиях, когда возможна передача ВИЧ (уровень доказательности А).

Предупреждение трансплацентарной передачи вируса:

| *Зидовудин внутрь 100 мг 5 р/сут или 200 мг 3 р/сут, начиная с 14—34-й нед беременности до родов.*

Предупреждение инфицирования ребенка при прохождении через естественные родовые пути матери:

| *Зидовудин в/в 2 мг/кг/ч в течение 1 ч, затем 1 мг/кг/ч непрерывно до родоразрешения.*

В/в инфузия во время родов позволяет быстро достичь необходимой концентрации в крови новорожденного, что очень важно, учитывая контакт ребенка с большим количеством инфицированной крови и других секретов матери.

Назначение зидовудина новорожденному производится с целью дальнейшего **снижения риска развития** у него **ВИЧ-инфекции,** связанного с возможным попаданием крови матери в кровеносную систему плода во время родового акта и непосредственно родоразрешения:

| *Зидовудин, сироп, внутрь 2 мг/кг 4 р/сут, начиная с 8-го часа после рождения, 6 нед.*

Критерии отбора ВИЧ-инфицированных беременных для проведения протокола 076:

- беременность 14—34 недели;
- отсутствие ранее проводимого антиретровирусного лечения;
- отсутствие клинических показаний к проведению антиретровирусной терапии в антенатальном периоде;
- количество лимфоцитов CD4 более 200 в 1 мкл крови;
- отсутствие в анамнезе в/в потребления наркотических средств.

Проводится короткий курс терапии зидовудином:

А | *Зидовудин внутрь 300 мг 2 р/сут, начиная с 36-й нед беременности*

\+

А | *Зидовудин внутрь 300 мг каждые 3 ч, во время родов.*

Новорожденным рекомендуется искусственное вскармливание.

Комбинированная химиопрофилактика антенатального ВИЧ-инфицирования матери:

Зидовудин внутрь 300 мг 2 р/сут, с 38-й нед беременности до родов

+

Ламивудин внутрь 150 мг 2 р/сут, с 38-й нед беременности до родов.

Новорожденным:

Ламивудин внутрь 4 мг/кг 2 р/сут, 1 нед

±

Зидовудин внутрь 2 мг/кг 4 р/сут, 1 нед.

Схемы, разработанные для химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку в Российской Федерации

Химиопрофилактику начинают при сроке беременности не менее 14 недель (более раннее назначение не рекомендуется из-за возможного тератогенного эффекта).

Если ВИЧ-инфекция у беременной была выявлена на более поздних сроках, химиопрофилактику начинают как можно раньше (с момента установления диагноза):

Зидовудин внутрь 200 мг 3 р/сут, на весь срок беременности.

При непереносимости зидовудина:

Фосфазид внутрь 200 мг 3 р/сут, на весь срок беременности.

Для снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку во время родов в РФ разработаны несколько схем химиопрофилактики:

Зидовудин в/в 2 мг/кг/ч в течение 1 ч, затем 1 мг/кг/ч непрерывно до родоразрешения ***или***

Невирапин внутрь 200 мг, однократно при начале родовой деятельности (прием зидовудина, если пациентка получала его во время беременности, не прекращается до завершения родов).

Схема применения зидовудина рекомендуется преимущественно пациенткам, не получавшим его в период беременности, а также пациенткам, ранее получавшим невирапин.

Кроме того, предложены так называемые **резервные схемы**, которые рекомендуются при невозможности по каким-либо причинам применить одну из основных схем:

Зидовудин внутрь 300 мг каждые 3 ч от начала родовой деятельности до родоразрешения ***или***

Фосфазид внутрь 600 мг при начале родовой деятельности, далее 400 мг каждые 4 ч (если в период беременности больная получала зидовудин, его следует отменить).

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности химиопрофилактики — предотвращение инфицирования ребенка.

При проведении химиопрофилактики проводятся контрольные обследования, цель которых:

- оценка соблюдения беременной режима приема ЛС;
- оценка безопасности (выявление побочных эффектов химиопрепаратов);
- оценка течения ВИЧ-инфекции;
- выявление показаний к назначению антиретровирусной терапии.

Первое плановое обследование проводят через 2 недели, второе — через 4 недели после начала химиопрофилактики, затем каждые 4 недели.

Все обследования включают в себя консультирование пациентки и физикальное обследование.

При каждом контрольном обследовании должен проводиться анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.

По завершении 4-й, 8-й, 12-й и 20-й недели терапии, а также за 4 недели до предполагаемого срока родов проводят определение уровня лимфоцитов CD4.

Через 4 и 12 недель химиопрофилактики и за 4 недели до предполагаемого срока родов рекомендуется провести определение вирусной нагрузки.

При выявлении уровня лимфоцитов CD4 менее 300 клеток в 1 мкл или вирусной нагрузки более 30 тыс. копий в 1 мкл рекомендуется повторить эти исследования через 2 недели и при получении тех же результатов начать высокоинтенсивную антиретровирусную терапию. Эту

терапию необходимо также начинать по клиническим показаниям при развитии у пациентки связанных с ВИЧ-инфекцией вторичных заболеваний.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Для большинства антиретровирусных ЛС не доказана безопасность для плода при применении в первые 13 недель беременности.

Отсутствие токсического влияния на развитие плода в экспериментах на животных доказано для диданозина, **зидовудина**, **ламивудина**, **невирапина**, **нелфинавира** и **саквинавира**, однако клинические испытания не проводились.

Экспериментальные исследования на животных показали, что **залцитабин**, **индинавир** и **ифавиренц** потенциально могут быть опасны для плода в I триместре беременности. Наиболее токсичным для плода является ифавиренц.

Наиболее частым из тяжелых осложнений терапии зидовудином является анемия, гранулоцитопения и (реже) тромбоцитопения.

Ошибки и необоснованные назначения

Из-за выраженного токсического действия на плод женщинам, которые планируют сохранить беременность, не следует назначать схемы терапии, содержащие ифавиренц, индинавир.

Если лечение уже проводится этими средствами, их необходимо заменить на аналоги.

Прогноз

Применение химиопрофилактики позволяет снизить вероятность инфицирования ребенка в 3—4 раза. Тем не менее предупредить инфицирование ребенка в 100% случаев в настоящее время невозможно.

До настоящего времени возможности полного излечения пациентов с ВИЧ-инфекцией нет. Средняя продолжительность заболевания от момента заражения ВИЧ-1 до смерти составляет 11—13 лет.

Некоторые пациенты, особенно ведущие асоциальный образ жизни, умирают значительно раньше, в то время как другие живут 15—20 лет и более.

При заражении ВИЧ-2 заболевание прогрессирует несколько медленнее.

Литература

1. *Кулаков В.И., Баранов И.И. ВИЧ: профилактика передачи от матери ребенку. М.: Веди, 2003.*
2. *Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИДа. М.: Медицина, 1996.*
3. *Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. и др. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции: Практическое руководство. М., 2001.*
4. *Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение). СПб.: ССЗ, 2000.*
5. *Рахманова А.Г. Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции. СПб.: ССЗ, 2001.*
6. *Ricci E., Parazzini F., Pardi G. Caesarean section and antiretroviral treatment. The Lancet 2000; 355: 5.*

Глава 20. Токсикозы и гестозы

К токсикозам и гестозам беременных относятся патологические состояния, которые проявляются только во время беременности и, как правило, исчезают после ее окончания или в раннем послеродовом периоде.

Нарушения, которые проявляются в ранние сроки беременности (чаще в I триместре), называются **токсикозами**. Если же клинические симптомы наиболее выражены во II и III триместрах, то речь идет о **гестозе**.

Для токсикозов характерны диспепсические расстройства и нарушения всех видов обмена. Наиболее часто в качестве токсикозов выступают рвота беременных и слюнотечение (птиализм). Реже встречаются такие осложнения беременности, как дермопатия, тетания, внутрипеченочный холестаз, острая жировая дистрофия печени и др.

В основе развития гестозов лежат выраженные нарушения микроциркуляции. К гестозам беременных относятся водянка беременных, нефропатия, преэклампсия и эклампсия. Несмотря на большие успехи в лечении и профилактике гестоза, он до сих пор остается одной из основных причин материнской и перинатальной смертности.

Рвота

Указатель описаний ЛС

Адреномиметики
Фенилэфрин

Антигистаминные ЛС
Клемастин
Прометазин
Тиэтилперазин

Витамины
Аскорбиновая кислота
Кокарбоксилаза
Рибофлавин
Фолиевая кислота

Коллоиды
Декстраны
Повидон

Кристаллоиды
Калия хлорид
Натрия гидрокарбонат
Натрия хлорид

ЛС, повышающие тонус и моторику ЖКТ
Метоклопрамид

Метаболические ЛС
Инозин
ЛС, полученное из селезенки крупного рогатого скота[1]

М-холиноблокаторы
Атропин

Нейролептики
Галоперидол
Дроперидол

Растворы для парентерального питания
Декстроза
Жировые эмульсии 10—20%
Растворы аминокислот 5—10%

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Спленин.

Рвота беременных — проявление токсикоза беременных, представляющее собой осложнение нормально протекающей беременности и характеризующееся диспепсическими явлениями и нарушениями всех видов обмена.

Эпидемиология

Рвота в ранние сроки беременности наблюдается в 40—60% случаев.

Классификация

Существует несколько классификаций рвоты беременных.

Одним из первых разработал классификацию А.А. Лебедев (1957):
- **I степень** — фаза невроза;
- **II степень** — фаза токсикоза;
- **III степень** — фаза дистрофии.

Эту классификацию модифицировал И.П. Иванов (1977):
- легкая рвота беременных;
- умеренная (средней тяжести) рвота беременных;
- тяжелая (чрезмерная, неукротимая) рвота беременных.

В иностранной литературе встречается следующая классификация:
- Emesis gravidarum — состояние, аналогичное тошноте с наличием «утренней рвоты» или без нее, существенно не влияющее на общее состояние беременной;
- Hyperemesis gravidarum — состояние, аналогичное токсикозу беременных любой степени тяжести.

Этиология

Этиология токсикозов до настоящего времени не уточнена. Большинство исследователей отмечают множественность причин этого осложнения беременности.

Рвоту беременных связывают с:
- отравлением организма токсичными продуктами обмена веществ;

- сенсибилизацией материнского организма антигенами плода при гистонесовместимости;
- психогенными факторами (отрицательные эмоции, страх перед родами) или проявлением истерических реакций;
- нарушением взаимоотношений деятельности центральной нервной системы (ЦНС) и внутренних органов (нервнорефлекторная теория).

К факторам, предрасполагающим к развитию токсикозов, относятся:
- хронические заболевания ЖКТ;
- хронические заболевания печени;
- астенический синдром.

Существует несколько теорий возникновения раннего токсикоза, часть из которых имеет историческое значение:
- рефлекторная;
- токсическая или интоксикационная;
- психогенная;
- аллергическая;
- гормональная;
- нейрорефлекторная.

Патогенез

В патогенезе рвоты беременных определяющим звеном является нарушение нейроэндокринной регуляции всех видов обмена вследствие частичного (или полного) голодания и обезвоживания. При прогрессировании заболевания постепенно нарушаются водно-солевой (гипокалиемия), углеводный, жировой и белковый обмены в организме матери на фоне нарастающего обезвоживания, истощения и уменьшения массы тела.

Изменения в органах беременной первоначально имеют функциональный характер, а затем по мере нарастания обезвоживания, катаболических реакций, интоксикации недоокисленными продуктами переходят в дистрофические процессы в печени, почках и других органах.

Первоначально нарушаются синтез белка, антитоксическая и другие функции печени, выделительная функция почек, в последующем дистрофические изменения наблюдаются в ЦНС, легких, сердце.

Клинические признаки и симптомы

Легкая рвота:
- общее состояние удовлетворительное;
- частота рвоты до 4—5 раз в день;
- периодическая тошнота;
- незначительное уменьшение массы тела (до 5% от исходной);
- гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений и АД) в пределах нормы;
- отсутствие изменений в морфологическом составе крови;
- диурез в норме.

Умеренно выраженная рвота:
- общее состояние средней степени тяжести;
- частота рвоты 10 раз в сутки и более;
- постоянная тошнота;
- слюнотечение;
- уменьшение массы тела на 6—10% от исходной;
- повышение температура тела до 37,5° С;
- тахикардия до 90—100 уд/мин, артериальная гипотония;
- легкая анемия;
- метаболический ацидоз;
- снижение диуреза;
- иногда положительная реакция мочи на ацетон.

Чрезмерная рвота:
- общее состояние тяжелое;
- частота рвоты до 20 раз в сутки;
- постоянная тошнота;
- обильное слюнотечение;
- потеря массы тела более 10% от исходной;
- повышение температура тела до 38° С;
- тахикардия до 120 уд/мин, артериальная гипотония;
- диурез резко снижен;
- повышение в крови уровня остаточного азота, мочевины, билирубина крови;
- повышение гематокрита;
- лейкоцитоз;
- снижение в крови содержания альбуминов, холестерина, калия, хлоридов;
- протеинурия, цилиндрурия, уробилинурия, эритроцитурия и лейкоцитурия;
- запах ацетона изо рта, резко положительная реакция мочи на ацетон;

- нарушение функций жизненно важных органов и систем, выраженная интоксикация и обезвоживание.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для определения степени тяжести рвоты беременных наряду с клиническим обследованием показано проведение следующих **лабораторных исследований**:

- общего анализа крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит);
- общего анализа мочи (наличие ацетона, уробилина, желчных пигментов, белка);
- биохимического анализа крови (билирубин, общий белок и белковые фракции, остаточный азот, мочевина, электролиты: калий, натрий, хлориды, трансаминазы, глюкоза, показатели кислотно-основного состояния);
- коагулограммы.

Дифференциальный диагноз

Распознавание рвоты беременных не представляет особых трудностей, т.к. ее возникновение связано с наступлением беременности. Рвота может иметь и другое происхождение: пищевая токсикоинфекция, желудочно-кишечные заболевания, поражения ЦНС. Кроме того, ее возникновению часто способствуют сопутствующие беременности заболевания: хронический холецистит, колит, гельминтоз, при наличии которых рвота беременных принимает особо тяжелое и затяжное течение.

Клинические рекомендации

Легкая рвота быстро поддается лечению или проходит самостоятельно. Лечение беременных с легкой рвотой можно проводить амбулаторно. При умеренно выраженной и тяжелой рвоте показано лечение в стационарных условиях.

Основными компонентами лечения являются:

- диета. В связи со снижением аппетита рекомендуется разнообразная пища, которая должна быть легкоусвояемой, содержать большое количество витаминов. Пищу необходимо принимать небольшими порциями каждые 2—3 ч в охлажденном виде и в положении лежа. Показан также прием минеральной щелочной воды в небольших объемах 5—6 раз в день;
- лечебно-охранительный режим с устранением отрицательных эмоций;
- электроаналгезия, иглоукалывание, психо- и гипнотерапия. Этих средств может быть достаточно для лечения легкой рвоты; при умеренно выраженной и тяжелой рвоте они позволяют ограничить прием ЛС;
- медикаментозная терапия.

Медикаментозное лечение для каждой беременной подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания. Лечение рвоты беременных легкой и средней степени тяжести почти всегда бывает эффективным.

Чрезмерная рвота беременных в отсутствие эффекта от комплексной терапии в течение 3 суток является показанием к прерыванию беременности.

Кроме того, существуют **показания к экстренному прерыванию беременности**:

- нарастание слабости;
- адинамия;
- эйфория или бред;
- тахикардия до 110—120 уд/мин;
- артериальная гипотония до 80—90 мм рт. ст.;
- желтушность кожи и склер;
- боли в правом подреберье;
- снижение диуреза до 300—400 мл/сут;
- гипербилирубинемия;
- повышение уровня остаточного азота, мочевины;
- протеинурия;
- цилиндрурия.

Медикаментозная терапия должна быть комплексной и включать следующие ЛС:

- ЛС, регулирующие функцию ЦНС и блокирующие рвотный рефлекс;

- инфузионные средства для регидратации, дезинтоксикации и парентерального питания;
- ЛС, предназначенные для нормализации метаболических нарушений.

Наиболее рационально комплексное использование ЛС всех этих групп.

Терапия ЛС, регулирующими функцию центральной нервной системы и блокирующими рвотный рефлекс

Первая группа ЛС включает средства, воздействующие на различные нейромедиаторные системы продолговатого мозга: атропин, галоперидол, дроперидол, метоклопрамид, клемастин, прометазин, тиэтилперазин.

Наиболее эффективными в клиническом отношении являются следующие комбинации:

Дроперидол в/м 1 мл 1—2 р/сут, длительно

\+

Атропин, 0,1% р-р, в/м 0,5 мл 1—2 р/сут, длительно

\+

Клемастин в/м 1 мл 1—2 р/сут, длительно

или

Метоклопрамид в/м 2 мл 1—2 р/сут, длительно

\+

Атропин, 0,1% р-р, в/м 0,5 мл 1—2 р/сут, длительно.

Лечение продолжают до исчезновения клинических симптомов и в соответствии с результатами лабораторных исследований.

При артериальной гипотонии, возникающей как следствие применения этих ЛС и самого заболевания, целесообразно введение фенилэфрина:

Фенилэфрин, 0,1% р-р, в/в 1 мл, количество инъекций определяют индивидуально.

Инфузионная терапия

Вторая группа ЛС предназначена для **инфузионной терапии** и включает:

- кристаллоиды (предназначены для регидратации), представляющие собой комплексные солевые растворы (натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, калия хлорид). Объем вводимых кристаллоидов должен составлять около 50% от общего объема инфузии;
- коллоиды (для дезинтоксикации): декстраны, повидон. Объем коллоидных растворов должен составлять 10—15% от объема инфузии;
- парентеральное питание: 10—15% раствор декстрозы и 5—10% раствор аминокислот. Объем вводимых средств для парентерального питания должен составлять не менее 35—40% от общего объема инфузии.

Общий объем инфузионной терапии составляет 1—3 л в зависимости от тяжести токсикоза и массы тела пациентки.

Продолжительность лечения определяется клинико-лабораторными показателями.

Нормализация метаболических нарушений

На фоне инфузионной терапии назначают **ЛС, нормализующие метаболические нарушения**:

Кокарбоксилаза в/в 100 мг 1 р/сут, 3—4 нед

\+

Рибофлавин в/м 0,01 г (1 мл 1% р-ра) 1 р/сут, 3—4 нед

\+

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5 мл 1 р/сут, 3—4 нед

\+

ЛС, полученное из селезенки крупного рогатого скота, в/м 2 мл 1 р/сут, 10 сут; при упорной рвоте в/м 2 мл 2 р/сут (до улучшения общего состояния), затем снижение дозы до 1 мл 2 р/сут, 3—4 нед

\+

Инозин внутрь 0,2 г 3 р/сут, 3—4 нед

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,001 г 3 р/сут, 3—4 нед.

Комбинация этих ЛС восстанавливает цикл Кребса, а также нормализует окислительно-восстановительные процессы в клетках.

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности инфузионной терапии являются уменьшение выраженности обезвоживания и повышение тургора кожи, нормализация гематокрита, увеличение диуреза. Об эффективности проводимой комплексной терапии судят по прекращению рвоты, нормализации общего состояния, постепенному увеличению массы тела, нормализации анализов крови и мочи.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение нейролептических средств, оказывающих разнообразное влияние на центральную и периферическую нервную систему, вызывает сухость во рту, жажду, общую слабость, часто тахикардию. Отмену ЛС необходимо проводить постепенно, т.к. резкая отмена может вызывать рецидив заболевания.

Ошибки и необоснованные назначения

Дроперидол противопоказан при экстрапирамидных нарушениях и у лиц, длительно получавших гипотензивные средства. Кроме того, его с осторожностью применяют при декомпенсации сердечной деятельности, нарушениях внутрисердечной проводимости, выраженном атеросклерозе.

Прогноз

Прогноз **при легкой рвоте** беременных благоприятный. Это состояние быстро поддается лечению или проходит самостоятельно, но у 10—15% беременных может переходить в следующую стадию.

Прогноз **при умеренно выраженной рвоте** также благоприятный, но при подобном состоянии беременной требуется комплексное лечение.

Прогноз **при чрезмерной рвоте** не всегда благоприятный. При появлении угрожающих признаков беременность прерывают.

Литература

1. *Беккер С.М. Патология беременности. Л., 1975; 7—20.*
2. *Бенедиктов И.И., Колпаков Л.Ф., Цуцор В.Б. Лечение рвоты беременных. Акуш. гин., 1986; 4: 59—61.*
3. *Бодяжина В.И. Токсикозы беременных. В кн.: Акушерство. Под ред. В.И. Бодяжиной, К.Н. Жмакина, А.П. Кирющенкова. М.: Медицина, 1986; 192—200.*
4. *Воронин Ю.Т. Клинико-физиологическая характеристика и психотерапия больных рвотой беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1982.*
5. *Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987.*
6. *Говорухина Е.М., Иванов И.П. Принципы патогенетического лечения рвоты беременных. Вопр. охр. мат., 1989; 5: 47—51.*
7. *Дьякова Е.П. Клинико-иммунологические аспекты рвоты беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1998.*
8. *Иванов И.П. Основные принципы комплексного лечения рвоты беременных. Акуш. гин., 1979; 4: 58—60.*
9. *Каюмова Ш.П. Клинико-иммунологическая характеристика рвоты беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1986.*
10. *Куликова И.К. Рвота беременных. Акуш. гин., 1989; 5: 7—11.*
11. *Уткин В.М., Иванов И.П., Миров И.М., Хасин А.З. Комплексное лечение раннего токсикоза беременных: Методические рекомендации. Рязань, 1989.*

Внутрипеченочный холестаз

Указатель описаний ЛС

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ; ранее применялись термины «холестатический гепатоз беременных», «доброкачественный рецидивирующий холестаз беременных», «идиопатическая желтуха беременных», «зуд беременных») — осложнение второй половины беременности, сопровождающееся интенсивным кожным зудом и желтухой, не связанное с вирусной инфекцией и полностью регрессирующее после родоразрешения.

Это состояние, пограничное между акушерской, гепатологической и инфекционной патологией, представляет практический интерес вследствие того, что вопросы этиологии, патогенеза, факторы риска развития синдрома, принципы его терапии и профилактики носят дискуссионный характер.

Эпидемиология

ВХБ — вторая по частоте причина желтухи у беременных после вирусного гепатита, встречается у 0,1–2% беременных и развивается в 80—90% случаев во второй половине беременности (чаще всего в III триместре), хотя может возникнуть на любом сроке.

Классификация

- Первичная форма ВХБ.
- Рецидивирующая форма ВХБ (рецидивирование ВХБ при новой беременности).

Этиология

Этиологически ВХБ связан только с беременностью. К 1976 г. в мировой литературе накоплены сведения о примерно 130 случаях заболевания, при этом высказываются противоречивые мнения по поводу этиологии и патогенеза ВХБ.

Риск развития этого заболевания достоверно выше у первобеременных и при наличии многоплодной беременности.

Характерными отличительными чертами ВХБ является его семейный характер, а также склонность к рецидивам при последующих беременностях.

Этиология ВХБ пока точно не установлена.

Патогенез

Патогенез ВХБ также точно не установлен. Однако предполагают, что в основе заболевания лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены. Считают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, стимулирует влияние образования желчи и ингибирует ее выделение. Снижение выделения желчи способствует обратной диффузии билирубина в кровь. Повышение уровня эстрогенов в крови коррелирует с развитием кожного зуда. Немаловажная роль в развитии ВХБ отводится генетическим дефектам метаболизма половых гормонов, проявляющимся только во время беременности.

В основе клинических проявлений ВХБ лежат **3 основных патогенетических фактора**:
- чрезмерное поступление элементов желчи в кровь;
- снижение количества секретируемой желчи в кишечнике;
- токсическое воздействие компонентов желчи на гепатоциты и билиарные канальцы.

Клинические признаки и симптомы

Доминирующим и часто единственным симптомом ВХБ является интенсивный, мучительный кожный зуд. Желтуха относится к непостоянным симптомам и регистрируется у 20—60% женщин через 1—4 недели после начала кожного зуда. В настоящее время зуд беременных считают начальной стадией или стертой формой ВХБ.

Мучительный кожный зуд приводит к появлению экскориаций, бессоннице, повышенной утомляемости. Беременные иногда жалуются на тошноту, рвоту, несильные боли в правом подреберье. Однако болевой синдром для данной патологии не характерен.

Печень и селезенка, как правило, не увеличены.

Общее состояние больной остается удовлетворительным.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Рекомендуемое обследование включает:
- сбор анамнеза и клиническое обследование;
- биохимический анализ крови;
- развернутую коагулограмму;
- измерение суточного диуреза;
- УЗИ органов брюшной полости.

Лабораторными признаками ВХБ являются:
- 5-кратное повышение уровня билирубина в сыворотке крови (в основном за счет его прямой фракции);
- значительное повышение уровня желчных кислот в крови, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (в 7—10 раз) и ряда экскреторных ферментов: α-глютамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы;
- нормальное содержание или незначительное повышение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ);
- повышение концентрации холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, β-липопротеидов в крови;
- снижение уровня показателей свертываемости крови (II, VII, IX факторов и протромбина);
- осадочные пробы в пределах нормы.

Единственным патологическим признаком при гистологическом исследовании является очаговый холестаз с желчными тромбами в расширенных капиллярах, а также отложение желчного пигмента в соседних печеночных клетках. Следует знать, что биопсия печени при беременности не сопровождается большим риском, чем вне беременности. Однако необходимо помнить, что имеется большой риск развития кровотечения, т.к. при ВХБ происходят выраженные изменения в свертывающей системе крови.

Для оценки степени тяжести ВХБ предлагается специальная балльная шкала, конечная сумма баллов которой позво-

ляет судить об одной из трех степеней тяжести (Осадченко Е.Ю. и соавт., 2000) **(табл. 20.1)**.

Сумма баллов менее 10 свидетельствует о легкой степени ВХБ, от 10 до 25 — о ВХБ средней тяжести, более 25 — о тяжелом ВХБ.

Дифференциальный диагноз

ВХБ дифференцируют от паренхиматозной желтухи (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция и инфекционный мононуклеоз), механической желтухи (желчнокаменная болезнь, рак печени), первичного билиарного цирроза, острой жировой дистрофии печени беременных, гемолитической желтухи.

Клинические рекомендации

Специфическое лечение печеночного холестаза отсутствует. Поэтому проводят **симптоматическое лечение**, основной задачей которого является подавление кожного зуда.

Комплексная терапия ВХБ включает:

- проведение слепых тюбажей с многоатомным спиртом (пентитом) и сорбитом;

Таблица 20.1. Оценка степени тяжести холестатического гепатоза беременных

Симптомы	Баллы
Кожный зуд	
Незначительный, локализованного характера (живот, ладони, разгибательные поверхности суставов)	1
Генерализованный, с нарушением сна	2
Интенсивный, нестерпимый, приводящий к депрессии, нарушению общего состояния	4
Состояние кожи и слизистых оболочек	
Нормальное	0
Субиктеричность	2
Желтуха	4
Острая почечная недостаточность	
Нет	0
Есть	8
Усиление эхогенности печени при УЗИ	
Нет	0
Есть	8
Повышение сывороточной активности ЩФ, МЕ/л	
Менее 378	2
378–630	4
630 и более	8
Повышение сывороточной концентрации общего билирубина, мкмоль/л	
Менее 30	2
30–60	4
Более 60	6
Фракции ЛП	
Соответствуют норме	0
Увеличение уровня пре-β-ЛП	4
Увеличение уровня пре-β-ЛП свыше 30%, формирование монофазной кривой β-липопротеиды — α-ЛП	8

- антацидные ЛС;
- энтеросорбенты;
- желчегонные ЛС из группы холеретиков;
- холелитолитические средства;
- мембраностабилизаторы и гепатопротекторы.

С целью элиминации токсичных метаболитов и иммунных комплексов нередко используют плазмаферез. Однако плазмаферез, вызывая некоторое улучшение общего самочувствия больных, не влияет на биохимические признаки синдрома холестаза, за исключением снижения уровня липидов в крови и ухудшения показателей синдрома цитолиза.

Связывание желчных кислот

С целью связывания желчных кислот назначают **антацидные средства**:

Алюминия гидроксид/магния гидроксид внутрь 400 мг/400 мг, или 525 мг/600 мг (15 мл), или 300 мг/100 мг (5 мл) 3—4 р/сут, длительно ***или***
Алюминия фосфат внутрь за 30 мин до еды 16 г 3—4 р/сут, 2—3 нед.

Терапию дополняют **энтеросорбентами**:

Активированный уголь 0,5 г 3 р/сут, длительно ***или***
Фитосорбенты, длительно.

Терапия желчегонными ЛС

Желчегонные ЛС из группы холеретиков включают:

- средства, содержащие желчь и желчные кислоты;
- препараты растительного происхождения, содержащие плоды шиповника, цветки бессмертника песчаного;
- синтетические холеретики.

Из последних часто применяют:

Осалмид внутрь 0,25 г 3 р/сут, длительно.

Терапия холелитолитическими средствами

Механизм действия **холелитолитических ЛС** связан с вытеснением токсичных желчных кислот (холевой, литохолевой, дезоксихолевой) из энтерогепатической циркуляции путем конкурентного ингибирования их всасывания в подвздошной кишке с предупреждением повреждающего действия на мембраны гепатоцитов:

Урсодеоксихолевая кислота 2 г 1 р/сут, длительно.

Терапия мембраностабилизаторами и гепатопротекторами

Комплексную терапию дополняют **мембраностабилизаторами** и **гепатопротекторами**:

Адеметионин в/в или в/м 400—800 мг 1 р/сут, 2—3 нед, затем внутрь 800 мг 2 р/сут, 2—4 нед ***или***
Кислота липоевая внутрь 0,025 г 3 р/сут, длительно ***или***
Фосфолипиды эссенциальные в/в капельно 5 мл 1 р/сут или внутрь 300 мг 3 р/сут, длительно ***или***
Артишока листьев экстракт внутрь 200 мг 3 р/сут или в/в капельно 5 мл 1 р/сут, длительно.

Оценка эффективности лечения

- Улучшение клинического состояния беременной: исчезновение зуда кожных покровов, а также желтухи, тошноты, рвоты, болевого синдрома в правом подреберье (при их наличии, т.к. последние непостоянны).
- Оценка лабораторных показателей: снижение в плазме крови уровня ЩФ, общего билирубина, нормализация показателей свертываемости крови (II, VII, IX факторов, протромбина), протеинограммы.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно развитие острой почечной недостаточности.

Существует высокий риск развития кровотечения в родах и послеродовом периоде, т.к. при ВХБ имеются выраженные изменения в свертывающей системе крови.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение блокаторов H_1-рецепторов обычно неэффективно, поэтому их использование нецелесообразно.

Прогноз

Признаки холестаза, обусловленные влиянием беременности, исчезают через 1—3 недели после родов. При повторении этого заболевания при последующих беременностях патологические изменения в печени отсутствуют.

Литература

1. *Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Кузьмин В.Н. и др. Вирусные гепатиты и острый жировой гепатоз беременных. РЖГГН, 2003; 1: 64.*
2. *Николаева Е.И., Бобкова М.В. HELLP-синдром или острый жировой гепатоз беременных? Мед. помощь, 1994; 2: 23—26.*
3. *Осадченко Е.Ю. Прогнозирование развития, диагностика и принципы патогенетической терапии холестатического гепатоза беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. Самара, 2000.*
4. *Рычнев В.Е. Холестазы и желтухи у беременных. Воронеж: Издательство Воронежского университета, 1981.*
5. *Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных. М.: Медицина, 1990.*
6. *Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999; 271—276.*

Гестоз

Указатель описаний ЛС

Гестоз — осложнение беременности, характеризующееся генерализованным сосудистым спазмом с нарушением перфузии и расстройством функций жизненно важных органов и систем (ЦНС, почек, печени и фетоплацентарного комплекса), а также возникновением полиорганной недостаточности.

Эпидемиология

За последние годы частота гестоза увеличилась и варьирует от 7 до 22%. Гестоз остается основной причиной перинатальной заболеваемости (640—780%) и смертности (18—30%).

В структуре причин материнской смертности в РФ гестоз стабильно занимает 3-е место (от 11,8 до 14,8%).

Классификация

Единая классификация гестоза до настоящего времени отсутствует. Существует много разных рекомендаций относительно терминологии для обозначения гипертензивных состояний, выявленных во время беременности. Наряду с термином «гестоз» за рубежом используют следующие: преэклампсия и эклампсия, артериальная гипертония (АГ), индуцированная беременностью, и ОПГ-гестоз (отек, протеинурия, АГ).

В 1972 г. Комитет по терминологии при Американском обществе акушеров-гинекологов предложил классификацию гестозов, которую до этого относили к разделу «токсемия беременности». В эту классификацию входят:

- отеки беременных;
- протеинурия беременных;
- АГ при беременности;
- преэклампсия;
- эклампсия.

Английская ассоциация акушеров-гинекологов придерживается названия «АГ, индуцированная беременностью».

Термин «ОПГ-гестоз» был рекомендован пленумом Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов в 1985 г. вместо термина «поздний токсикоз» как более принятый в Международной федерации акушеров-гинекологов (EPH-гестоз).

В 1996 г. на Всероссийском пленуме акушеров-гинекологов были приняты термин «гестоз» и классификация, включающая **4 клинические формы гестоза**:

- водянка беременных;
- нефропатия беременных легкой, средней и тяжелой степени тяжести;
- преэклампсия;
- эклампсия.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-X, 1998 г.) II блок раздела акушерства носит название «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде».

Гестоз также подразделяют на **чистый** и **сочетанный**. Сочетанный гестоз развивается на фоне хронических заболеваний, существовавших до беременности.

Этиология

Причины развития гестоза множественные, сложные и до конца не изучены. Несомненно, что заболевание непосредственно связано с беременностью, т.к. прекращение последней до развития тяжелых осложнений всегда способствует выздоровлению.

Существуют несколько взаимодополняющих **теорий развития гестоза**:

- неврогенная;
- почечная;
- плацентарная;
- иммунная;
- генетическая.

Среди **факторов риска** развития гестоза ведущее место принадлежит экстрагенитальной патологии (64%). При этом основное значение имеют ожирение (17%), заболевание почек (10%), АГ (8%), а также сочетанная экстрагенитальная патология (17%). К другим факторам риска развития гестоза относятся частые инфекции верхних дыхательных путей, профессиональные вредности, неблагоприятные социальные и бытовые условия, наличие гестоза, перинатальных заболеваний и смерти во время предыдущей беременности, многоплодие, возраст моложе 17 и старше 30 лет

Патогенез

В последние годы доказано, что основы заболевания закладываются на ранних сроках гестации.

За счет иммунных и генетических особенностей у беременных в момент имплантации наблюдаются:

- торможение миграции трофобласта;
- отсутствие трансформации мышечного слоя в спиральных артериях, сохраняющих морфологию небеременных;
- спазм спиральных артерий;
- снижение межворсинчатого кровотока;
- гипоксия.

Гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, вызывает:

- поражение эндотелия с нарушением его тромборезистентных и вазоактивных свойств;
- выделение медиаторов (эндотелин, серотонин, тромбоксан), играющих ключевую роль в регуляции гемостаза и сосудистого тонуса;
- нарушение синтеза и дисбаланс простаноидов материнского и плодового происхождения (простагландины класса E и F, простациклин, тромбоксан).

Недостаточная продукция простациклина и простагландинов E или гиперпродукция простагландинов F и тромбоксана сопровождаются:

- генерализованным сосудистым спазмом;
- отсутствием снижения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС);
- уменьшением сердечного выброса;
- снижением кровотока и клубочковой фильтрации почек;
- нарушением микроциркуляции в плаценте.

Возникают **тромбофилические нарушения**, обусловленные наличием у женщин генетических изменений в ряде факторов свертывания крови:

- резистентность к белку C;

- врожденный дефицит белка S и антитромбина;
- другие генетические нарушения в системе свертываемости крови.

Главными звеньями патогенеза гестоза являются:

- генерализованный спазм артерий;
- гиповолемия;
- нарушение реологических и коагуляционных свойств крови;
- эндотоксемия;
- гипоперфузия тканей;
- нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран с изменением жизнедеятельности клеток;
- ишемические и некротические изменения в тканях жизненно важных органов с нарушением их функции.

Клинические признаки и симптомы

Несмотря на многообразие клинических проявлений, ни одного патогномоничного симптома гестоза не существует.

Водянка беременных проявляется стойкими отеками и является самым ранним симптомом гестоза.

Различают:

- **скрытые отеки** (патологическая прибавка массы тела на 226,8 г и более за 1 неделю);
- **явные (видимые) отеки**, различающиеся по степеням:
  - I степень — отеки нижних конечностей;
  - II степень — отеки нижних конечностей и живота;
  - III степень — отеки нижних конечностей, стенки живота и лица;
  - IV степень — анасарка.

В 88—90% случаев водянка беременных переходит в следующую стадию гестоза — нефропатию беременных.

Нефропатия беременных характеризуется триадой симптомов:

- отеки — общее и чрезмерное накопление жидкости в тканях после 12-часового отдыха в постели;
- артериальная гипертония — повышение систолического АД на 30 мм рт. ст. от исходного, а диастолического АД — на 15 мм рт. ст. от исходного и выше;
- протеинурия.

Преэклампсия беременных характеризуется присоединением следующих симптомов:

- головной боли различной локализации;
- ухудшения зрения;
- болей в правом подреберье или эпигастрии;
- тошноты, рвоты;
- снижения слуха, речевых затруднений;
- чувства жара, гиперемии лица, АГ;
- затрудненного носового дыхания, заложенности носа;
- кожного зуда;
- сонливости либо, наоборот, состояния возбуждения;
- покашливания, осиплости голоса, тахипноэ;
- плаксивости, неадекватности поведения, двигательного возбуждения.

Наиболее тяжелой стадией гестоза является **эклампсия**, характеризующаяся судорожными припадками.

Классическими **осложнениями гестоза** являются:

- острая почечная недостаточность;
- дыхательная недостаточность;
- отслойка сетчатки;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- HELLP-синдром;
- острый жировой гепатоз беременных;
- кровоизлияние в мозг;
- мозговая кома.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательные методы обследования включают:

- клинический анализ мочи;
- анализ суточной мочи для выявления белка;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевина, глюкоза, электролиты, креатинин, остаточный азот, холестерин, билирубин прямой и непрямой, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, триглицериды);

- измерение диуреза;
- измерение динамики массы тела;
- измерение АД на обеих руках;
- клинический анализ крови.

Дополнительные методы обследования:

- анализ мочи по Нечипоренко;
- анализ мочи по Зимницкому;
- проба Реберга;
- бактериологическое исследование (посев) мочи;
- гемостазиограмма (тромбоэластография, АЧТВ, число и агрегация тромбоцитов, фибриноген, продукты его деградации, концентрация эндогенного гепарина, антитромбин III);
- определение волчаночного антикоагулянта, антител к хорионическому гонадотропину человека;
- суточное мониторирование АД;
- электрокардиография (ЭКГ);
- кардиотокография;
- допплерометрия материнской и плодовой гемодинамики;
- исследование глазного дна;
- УЗИ жизненно важных органов матери и плода;
- измерение центрального венозного давления.

Диагностику гестоза **на доклинической стадии** в I—II триместрах беременности осуществляют на основании следующих изменений:

- прогрессирующее по мере развития беременности снижение числа тромбоцитов (160×10^9/л и менее);
- гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза:
  - — повышение агрегации тромбоцитов до 76%;
  - — снижение АЧТВ менее 20 сек;
  - — гиперфибриногенемия (до 4,5 г/л);
- снижение уровня антикоагулянтов:
  - — эндогенного гепарина до 0,07 ЕД/мл;
  - — антитромбина III до 63%;
- лимфопения (18% и менее);
- активация перекисного окисления липидов (выше нормы в зависимости от метода определения);
- снижение уровня антиоксидантной активности крови (выше нормы в зависимости от метода определения);
- нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла.

О доклинической стадии заболевания свидетельствует наличие 2—3 признаков.

Диагностика **водянки беременных** основывается на обнаружении следующих симптомов:

- никтурии;
- снижения диуреза менее 1000 мл при водной нагрузке в количестве 1500 мл;
- патологической или неравномерной прибавки массы тела (более 300 г/нед в I триместре и 200—250 г/нед во II триместре);
- положительного симптома «кольца»;
- пробы по Мак-Клюру—Олдричу на гидрофильность (при в/к введении 1 мл изотонического раствора натрия хлорида волдырь рассасывается менее чем за 35 мин).

Для оценки **степени тяжести нефропатии** используют шкалу, разработанную Г.М. Савельевой и соавт. (1999) (**табл. 20.2**).

Объем и кратность исследований определяются характером и степенью тяжести клинических проявлений.

Объективными критериями **тяжелой нефропатии и преэклампсии** являются следующие признаки:

- систолическое АД 160 мм рт. ст. и более, диастолическое — 110 мм рт. ст. и более;
- протеинурия 5 г/сут и более;
- олигурия (объем мочи в сутки менее 400 мл);
- гипокинетический тип центральной материнской гемодинамики с повышенным ОПСС, выраженные нарушения почечного кровотока, двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях, повышение пульсационного индекса во внутренней сонной артерии более 2,0, ретроградный ток крови в надлобковых артериях;
- отсутствие нормализации либо ухудшение гемодинамических показателей на фоне интенсивной терапии гестоза;
- тромбоцитопения (100×10^9/л), гипокоагуляция, повышение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия;
- снижение концентрации общего белка до 50 г/л и выраженная диспротеинемия.

Таблица 20.2. Шкала тяжести нефропатии

Симптомы	Баллы[1]			
	0	1	2	4
Отеки	Нет	На голенях, патологическая прибавка массы тела	На голенях, передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия, г/л	Нет	0,033—0,132	0,132—1	1 и более
Систолическое АД, мм рт. ст.	Ниже 130	130—150	150—170	170 и выше
Диастолическое АД, мм рт. ст.	Ниже 85	85—90	90—110	110 и выше
Срок появления гестоза, нед	Нет	36—40	30—35	24—30
Гипотрофия плода	Нет	—	Отставание на 1—2 нед	Отставание на 3 нед и более
Фоновые заболевания	Нет	Проявление заболевания до беременности	Проявление заболевания во время беременности	Проявление заболевания до беременности и во время нее

[1] Менее 7 баллов — легкая степень тяжести, 8—11 баллов — средняя степень тяжести, 12 и более — тяжелая степень.

Дифференциальный диагноз

Повышение АД во время беременности может быть обусловлено АГ, предшествовавшей беременности (обычно это гипертоническая болезнь), АГ, возникающей во время беременности (АГ беременных) и преэклампсией. Несмотря на общность проявлений, это разные заболевания. Их патогенез, лечение, а также прогноз для матери и плода различаются. Однако важно помнить, что эти заболевания могут сочетаться.

Клинические рекомендации

При водянке I степени тяжести возможно лечение в условиях женских консультаций. При водянке II—IV степени лечение осуществляют в стационаре. Беременных с нефропатией тяжелой степени, преэклампсией, эклампсией целесообразно госпитализировать в стационары многопрофильных больниц, имеющих реанимационное отделение и отделение для выхаживания недоношенных детей.

Принципы терапии гестоза заключаются в следующем:

- создание лечебно-охранительного режима:
  - — дозированный постельный режим — пребывание беременных в положении преимущественно на левом боку с 10.00 до 13.00 и с 14.00 до 17.00, т.е. в часы, соответствующие наивысшим подъемам АД;
  - — лечебное питание (достаточное содержание в рационе белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ, ограничение потребления поваренной соли до 6—8 г/сут, ограничение водной нагрузки до 1300—1500 мл);
- медикаментозная терапия, направленная на восстановление функции жизненно важных органов;
- быстрое и бережное родоразрешение.

Медикаментозная терапия гестоза

Должна быть комплексной и включать следующие ЛС:

- ЛС, регулирующие функции ЦНС;
- гипотензивные ЛС;
- мочегонные ЛС;
- ЛС для нормализации реологических и коагуляционных показателей крови;
- ЛС для инфузионно-трансфузионной и дезинтоксикационной терапии;
- ЛС, улучшающие маточно-плацентарный кровоток;
- антиоксиданты, витамины, мембраностабилизаторы, гепатопротекторы;
- ЛС, влияющие на метаболизм;
- иммуномодуляторы (при необходимости).

Курс лечения проводят с индивидуальным подбором ЛС в зависимости от степени тяжести заболевания.

Важное значение имеет не только состав терапии, но и ее продолжительность у беременных. При легкой степени тяжести стационарное лечение целесообразно проводить **до 14 дней**, при средней — **до 21 дня**, при тяжелой — **до родоразрешения**.

Регуляция функции центральной нервной системы

Первая группа ЛС включает седативные средства, транквилизаторы, нейролептики.

При водянке и легкой форме нефропатии:

Настойка пиона 5 мл 3 р/сут, 14 сут ***или***
Сборы успокоительные 2,5 мл 3 р/сут, 14 сут ***или***
Экстракт валерианы внутрь 0,02—0,04 г 3 р/сут или настой внутрь 1,5 мл (30 капель) 3 р/сут, 14 сут ***или***
Экстракт пустырника внутрь 30 мл 3 р/сут, 14 сут

\+

Диазепам внутрь 0,01 г 2 р/сут, 14 сут ***или***
Нитразепам внутрь 0,01 г 1 р/сут на ночь, 14 сут.

При тяжелой нефропатии, преэклампсии и эклампсии:

Закисно-кислородный или закисно-фторотановый наркоз с кислородом

\+

Диазепам, 0,5% р-р, в/в 2—4 мл

\+

Дроперидол, 0,25% р-р, в/в 2—4 мл

\+

Магния сульфат, 25% р-р, в/в 10—20 мл

Гипотензивная терапия

ЛС для гипотензивной терапии включают средства разных фармакологических групп: спазмолитики, симпатолитики, блокаторы кальциевых каналов, адреноблокаторы, ганглиоблокаторы, донаторы оксида азота.

При водянке и легкой нефропатии:

Аминофиллин внутрь 0,15 г 3 р/сут, 14 сут ***или***
Амлодипин внутрь 5 мг 1 р/сут, 14 сут ***или***
Бендазол внутрь 0,02—0,05 г 2—3 р/сут, 14 сут ***или***
Верапамил внутрь 40 мг 3 р/сут, 14 сут ***или***
Дротаверин внутрь 0,04 г 3 р/сут, 14 сут ***или***
Клонидин внутрь 0,15 мг 3 р/сут, 14 сут ***или***
Метилдопа внутрь 250 мг 3 р/сут, 14 сут ***или***
Папаверин внутрь 0,4 г 3 р/сут, 14 сут ***или***
Резерпин внутрь 25 мг 3 р/сут, 14 сут

\+

Атенолол внутрь 50 мг 1 р/сут, 14 сут ***или***
Бетаксолол внутрь 20 мг 1 р/сут, 14 сут ***или***
Небиволол внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 14 сут ***или***
Пропранолол внутрь 10—20 мг 3—4 р/сут, 14 сут

\+

Нитроглицерин 0,5 мг под язык или в/в капельно 1% р-р 1 р/сут до нормализации состояния.

Наиболее эффективна следующая комбинация ЛС:

Верапамил внутрь 40 мг 3 р/сут, 14 сут

\+

\+
Клонидин внутрь 0,15 мг 3 р/сут, 14 сут.

При тяжелой нефропатии, преэклампсии и эклампсии:

Аминофиллин, 2,4% р-р, в/в 10 мл ***или***
Дибазол, 0,5—1% р-р, в/м 2—4 мл ***или***
Дротаверин, 2% р-р, в/м 2 мл ***или***
Клонидин, 0,01% р-р, в/м 1 мл ***или***
Папаверин, 2% р-р, в/м 2 мл ***или***
Празозин внутрь 1 мг 1—2 р/сут

\+
Бензогексоний, 2,5% р-р, в/м или в/в 1 мл ***или***
Пентамин, 5% р-р, в/м или в/в 1 мл.

Терапию проводят с целью подготовки к родоразрешению.

Терапия мочегонными ЛС

Мочегонные ЛС применяют при низком диурезе после нормализации объема циркулирующей крови.

При водянке и легкой нефропатии применяют фитосборы, обладающие мочегонными свойствами:

Листья брусники ***или***
Листья толокнянки (медвежьи ушки) ***или***
Настойка леспедезы головчатой ***или***
Плоды можжевельника ***или***
Почки березовые ***или***
Трава хвоща полевого ***или***
Цветки василька синего ***или***
Чай почечный (ортосифон тычиночный).

Используют также **калийсберегающие диуретики**:

Гидрохлоротиазид/триамтерен 25 мг/100 мг утром 2 р/нед, до исчезновения отеков.

При тяжелой нефропатии, преэклампсии и эклампсии по показаниям при подготовке к родоразрешению назначают салуретики:

Фуросемид в/м или в/в 20—500 мг/сут дробно.

При стойкой олигурии и анурии, развитии почечной недостаточности показан экстракорпоральный гемодиализ: плазмаферез или ультрафильтрация.

Терапия ЛС, улучшающими реологические свойства крови

Дезагреганты и антикоагулянты включают следующие ЛС:

Ацетилсалициловая кислота внутрь 60 мг 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Дипиридамол внутрь 50 мг 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Ксантинола никотинат внутрь 150 мг 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Надропарин кальций п/к 0,3 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Пентоксифилин внутрь 100 мг 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Лечение проводят под контролем гемостазиограммы.

Инфузионно-трансфузионная терапия

Инфузионно-трансфузионная терапия направлена на восстановление нормальной тканевой перфузии и органного кровотока, устранение гиповолемии, гемоконцентрации, гипопротеинемии и на коррекцию электролитных и метаболических нарушений. Для этих целей используют:

- плазмозамещающие растворы (свежезамороженная плазма, 5% и 10% растворы альбумина);
- кристаллоиды, представляющие собой комплексные солевые растворы (натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, калия хлорид), 10% раствор декстрозы;
- коллоиды (декстраны, повидон, 6% и 10% гидроксиэтилированный крахмал).

Нормализация маточно-плацентарного кровотока

β-миметики назначают для нормализации маточно-плацентарного кровотока в индивидуально переносимых дозах вплоть до 38-й недели беременности:

Гексопреналин внутрь 500 мкг 6 р/сут или в/в 10 мкг 1 р/сут, до 38 нед беременности.

10—1702

Терапия антиоксидантами, витаминами, мембраностабилизаторами, гепатопротекторами и ЛС, влияющими на метаболизм

В комплексной терапии гестоза применяют также:

Аскорбиновая кислота 100 мг 1 р/сут, длительно **или**
Глутаминовая кислота 0,25 г 4—6 р/сут, длительно **или**
Поливитамины, длительно **или**
Токоферола ацетат 600 мг 1 р/сут, длительно

\+

Фосфолипиды эссенциальные внутрь 300 мг 3 р/сут или в/в 5 мл, длительно

\+

Калия аспарагинат/магния аспарагинат внутрь 158 мг/140 мг 3 р/сут, длительно.

Иммунотерапия

Иммунотерапию применяют по показаниям и под контролем клинического состояния и лабораторных критериев. Прибегают к введению аллогенных лимфоцитов (в/к 30—50 млн выделенных клеток из 40—50 мл крови мужа каждые 4—6 недель на ладонные поверхности предплечья в 8—10 точках), а также иммуноглобулинов:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в 25—50 мл 1 раз в 4—6 нед, количество инъекций определяют индивидуально.

При наличии эффекта беременность пролонгируют до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода, или до наступления родов.

Тактика ведения беременных в отсутствие эффекта от лечения гестоза

Показаниями к досрочному родоразрешению являются не только эклампсия и ее осложнения, но также тяжелая и длительно текущая нефропатия. В отсутствие эффекта от проводимой терапии при нефропатии легкой степени — в течение 2 недель, при нефропатии средней степени тяжести — в течение 5—6 суток, при тяжелой нефропатии — в течение 3—12 ч показано досрочное бережное родоразрешение путем кесарева сечения. Кесарево сечение при тяжелых формах гестоза проводят только под эндотрахеальным наркозом.

При возможности ведения родов через естественные родовые пути предварительно для улучшения функционального состояния матки и подготовки шейки матки в цервикальный канал или в задний свод влагалища вводят простагландиновый гель вместо эстрогенов. При подготовленной шейке матки производят амниотомию с последующим родовозбуждением.

При родоразрешении через естественные родовые пути в первом периоде родов наряду с применением классических методов (раннее вскрытие плодного пузыря, адекватная гипотензивная терапия, инфузионно-трансфузионная терапия не более 500 мл) проводят поэтапную длительную аналгезию, включая эпидуральную анестезию; во втором периоде родов оптимальным является продолжение эпидуральной анестезии.

В послеродовом периоде инфузионно-трансфузионную терапию проводят в полном объеме и продолжают не менее 3—5 суток в зависимости от снижения выраженности симптомов патологического процесса под контролем клинико-лабораторных данных.

После выписки проводят мероприятия, направленные на профилактику рецидива гестоза в условиях женской консультации.

Профилактика гестоза

Важную роль играет профилактика развития гестоза с учетом имеющихся факторов риска. Профилактика тяжелых форм гестоза должна начинаться с 8—9-й недели беременности. Профилактические мероприятия проводят поэтапно, с учетом фоновой патологии.

Профилактический комплекс включает:

- диету;
- режим;
- витамины;
- фитосборы с седативным эффектом и улучшающие функцию почек;
- спазмолитики;

- средства, влияющие на метаболизм;
- дезагреганты и антикоагулянты;
- антиоксиданты, мембраностабилизаторы;
- лечение экстрагенитальной патологии по показаниям.

У беременных группы риска профилактические мероприятия проводят постоянно. Фитосборы и ЛС, влияющие на метаболизм, следует принимать постоянно, чередуя друг с другом. На их фоне дезагреганты, антикоагулянты, мембраностабилизаторы с антиоксидантами применяют курсами по 30 дней с перерывом 7—10 дней.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности терапии гестоза является нормализация клинико-лабораторных и функциональных показателей у беременной и плода.

При наличии эффекта от проводимой терапии гестоза беременность может быть пролонгирована до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода, или до наступления родов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Передозировка **сульфата магния** при его в/в или в/м введении может привести к остановке дыхания и сердечной деятельности, особенно при условии неконтролируемого или неадекватного диуреза.

В случае превалирования в составе инфузионно-трансфузионной терапии **коллоидов** возможны такие осложнения, как коллоидный нефроз и усугубление АГ; при передозировке **кристаллоидов** развивается гипергидратация.

Использование **препаратов гамма-оксимасляной кислоты** для нормализации функции ЦНС противопоказано из-за их способности вызывать АГ и психомоторное возбуждение.

Не следует применять **надропарин кальций** с целью нормализации реологических и коагуляционных свойств крови при тромбоцитопении и выраженной АГ (АД 160/100 мм рт. ст. и выше), поскольку при этих условиях существует угроза кровоизлияния.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частыми ошибками при лечении гестоза являются:

- недооценка тяжести состояния;
- недопустимость резкого и быстрого снижения АД;
- неадекватная терапия и/ или ее несвоевременная реализация;
- бесконтрольная инфузионно-трансфузионная терапия, которая способствует гипергидратации;
- неправильная тактика родоразрешения — ведение родов через естественные родовые пути при тяжелых формах гестоза и их осложнениях;
- неполноценная профилактика кровотечения.

Прогноз

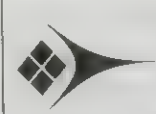
При эффективности проводимой терапии гестоза беременность может быть пролонгирована до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода, или до наступления родов.

Литература

1. *Абубакирова А.М., Баранов И.И. Возможности применения экстракорпоральных методов лечения в акушерстве и гинекологии. Вестн. акуш. гин., 1993; 1—2: 27—34.*
2. *Акушерство: Учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2000.*
3. *Валленберг Х.С.С. Новые достижения в тактике ведения ранней преэклампсии и HELLP-синдрома. Акуш. гин., 1998; 5: 29—31.*
4. *Валленберг Х.С.С. Профилактика преэклампсии: возможно ли это? Акуш. гин., 1998; 5: 52—54.*

5. *Гридчик А.Л. Эклампсия — фактор риска в жизни женщины. Проблемы беременности, 2001; 3: 23—26.*
6. *Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. М.–СПб.: Диля, 2003.*
7. *Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов. Акуш. гин., 1995; 2: 3—5.*
8. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.И. и др. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы). М., 1998.*
9. *Мурашко Л.Е., Ахмедова Е.А., Бадоева Ф.С. и др. Тромбофилические мутации и гипергомоцистеинемия у женщин с гестозом. Проблемы беременности, 2002; 6: 44—48.*
10. *Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Под ред. В.И. Кулакова. М., 1999.*
11. *Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методические указания. М., 2000.*
12. *Савельева Г.М. Патогенетическое обоснование терапии и профилактики гестозов. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин 1998; 2: 21—26.*
13. *Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов Акуш. гин., 1998; 5: 3—6.*
14. *Садчиков Д.В., Елютин Д.В. Системный подход в оценке течения беременности и гестоза. Проблемы беременности, 2001; 3: 26—29.*
15. *Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз — болезнь адаптации. Новосибирск, 2001.*
16. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. Руководство. М.: Медицина, 1989; 145–189.*
17. *Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003.*
18. *Шалина Р.И. Гестоз в современном акушерстве. Современные технологии в профилактике перинатальной и материнской смертности: Тезисы Всероссийского пленума. М., 2000; 273—274.*
19. *Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999.*
20. *Юсупова Л.Н. Тактика ведения беременных с железодефицитной анемией и гестозом: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2002.*





Применение небиволола для лечения артериальной гипертонии в период беременности и после родов

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является одним из начальных патогенетических звеньев артериальной гипертонии (АГ), в т.ч. АГ беременных [1, 2]. При лечении АГ начинают отдавать предпочтение лекарственным средствам, обладающим не только гипотензивным, но и органопротективным действием вследствие позитивного влияния на эндотелиальную функцию. Таким препаратом является высокоселективный β_1-адреноблокатор небиволол, активирующий синтез оксида азота в эндотелии сосудов [1, 3, 4].

С целью наблюдения за эффективностью небиволола при лечении АГ беременных небиволол (**Небилет**, Берлин-Хеми) был назначен 23 пациенткам с АГ беременных (средний возраст 30 ± 4,3 года) в дозе 5 мг/сут однократно в режиме монотерапии. У женщин мониторировались эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии; внутрипочечная гемодинамика; экскреция альбумина с мочой; параметры состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда, получаемые при эхокардиографии. Указанное комплексное обследование производилось до начала терапии (23 человека), через 2 недели (22 женщины) и 1 месяц (18 пациенток) от начала лечения Небилетом.

По данным литературы, в период гестации активность синтеза оксида азота в норме значительно повышается. Одним из основных патогенетических механизмов формирования АГ беременных и развития преэклампсии сегодня считают нарушение продукции вазодилататорных субстанций, являющееся признаком системной ДЭ [2, 5]. В нашем наблюдении до начала лечения у всех беременных выявлялась выраженная ДЭ, среднее значение ЭЗВД составляло всего 8 ± 1,9% (при физиологически протекающей беременности, по нашим данным, среднее значение ЭЗВД — 20,6 ± 2,2%). В ходе терапии Небилетом на фоне ожидаемого стойкого гипотензивного эффекта препарата ярко выраженным оказалось положительное воздействие на функцию эндотелия. Через 2 недели от начала терапии среднее значение ЭЗВД возросло до 15,4 ± 2,6%, через 1 месяц — до 17,2 ± 2,6% ($p < 0,05$). Улучшение функции эндотелия при применении небиволола у больных гипертонической болезнью отмечали многие авторы [1, 3], ссылок на возможность коррекции ДЭ Небилетом в период беременности мы не встретили. Важным позитивным эффектом небиволола, непосредственно связанным с влиянием на эндотелиальную функцию, представляется установленное нефропротективное действие. Через 1 месяц фармакотерапии уровень экскреции альбумина с мочой нормализовался у всех 9 беременных с зарегистрированной до начала лечения микроальбуминурии (МАУ). В ходе терапии также отмечена тенденция к снижению и нормализации периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий. Диагностическое значение МАУ оценено кардиологами, нефрологами, эндокринологами. Известно, что МАУ является одним из проявлений нарушения функционального состояния эндотелия [6, 7]. Прогностическое значение нарушений внутрипочечной гемодинамики у беременных уточняется [8]. Выявления нефропротективного эффекта Небилета следовало ожидать: препарат, корректирующий ДЭ, должен снижать уровень МАУ. На фоне терапии Небилетом отмечены также тенденция к снижению общего периферического сопротивления (до лечения — 1259 ± 142 дин. сек $см^{-5}$,

через 2 недели от начала терапии — 1226 ± 135 дин. сек $см^{-5}$, через 1 месяц — 1207 ± 120 дин. сек $см^{-5}$) и достоверное повышение ударного индекса (до лечения — 39,5 ± 4 мл/$м^2$, через 2 недели — 43,8 ± 4,5 мл/$м^2$, через 1 месяц — 46 ± 4,1 мл/$м^2$ дин. сек $см^{-5}$), $p < 0,05$. На благоприятные гемодинамические эффекты Небилета указывали исследователи, изучавшие влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы при эссенциальной артериальной гипертензии [1, 9]. Представляется важным, что в нашем наблюдении переносимость лечения была хорошей, побочных неблагоприятных реакций не наблюдалось, у всех женщин произошли срочные роды живым доношенным плодом (средний вес 3250 ± 101 г, средний рост 50,9 ± 0,8 см, оценка по шкале APGAR не ниже 8/8 баллов) без осложнений.

Нашими предыдущими исследованиями установлено, что у ряда пациенток, имевших АГ в период гестации, по завершении послеродового периода сохраняются АГ и ДЭ [10]. Актуальной задачей представляется разработка способов медикаментозного, патогенетически обоснованного, эффективного лечения АГ, сохраняющейся после родов.

Наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы и почек на фоне лечения Небилетом после родов осуществлено у 18 нелактирующих женщин 24—38 лет, среднего возраста 28 ± 3,9 года. Все пациентки в период гестации наблюдались по поводу АГ беременных, терапия небивололом на этом этапе не проводилась. Небилет (суточная доза 5 мг) был назначен в связи с сохраняющейся у этих женщин АГ после родов. В ходе терапии мониторировались те же показатели, что и в период беременности. Исследование производилось до начала терапии (18 человек), через 2 недели (17 женщин) и через 1 месяц (16 пациенток) от начала лечения Небилетом.

После родов у всех наблюдавшихся женщин сохранялись признаки ДЭ, среднее значение ЭЗВД составляло 8,4 ± 2%. У 9 (50%) пациенток в системе почечных артерий регистрировались признаки повышения периферического сосудистого сопротивления, МАУ выявлялась у 11 (83,3%) женщин. Средние значения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и индекса массы миокарда (ИММ) до лечения были значимо выше возрастной нормы (1650 ± 164 дин. сек $см^{-5}$ и 95,2 ± 11,9 г/$м^2$). В ходе лечения хороший гипотензивный эффект Небилета сопровождался выраженным позитивным влиянием на эндотелиальную функцию. Среднее значение прироста диаметра плечевой артерии увеличилось через две недели до 13,7 ± 2,2%, через 1 месяц — до 17,5 ± 2,6% ($p < 0,05$), т.е. на фоне лечения Небилетом ЭЗВД возросла более чем в два раза и достигла нормальных значений (норма ЭЗВД для молодых небеременных женщин, по нашим данным, 16,9 ± 1,9%). Через 1 месяц от начала лечения внутрипочечная гемодинамика нормализовалась у всех 9 женщин, уровень экскреции альбумина с мочой достиг нормальных значений у 11 из 15 пациенток, имевших МАУ. Хорошо изучены и признаны нефропротективные свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, органопротективные эффекты небиволола активно исследуются [1, 4, 7, 9]. Указания на положительное влияние Небилета на динамику МАУ и состояние кровотока в почечных артериях мы встретили лишь в одной работе, посвященной изучению эффектов небиволола у больных АГ [4]. Среднее значение ОПСС на фоне терапии в нашем наблюдении снизилось и через 1 месяц составляло 1371 ± 148 дин. сек $см^{-5}$ ($p < 0,05$); средние значения сердечного индекса (СИ) повысились от 2,95 ± 0,28 до 3,33 ± 0,34 л/мин $м^2$, ударного индекса (УИ) — от 42,3 ± 4,4 до 54,3 ± 4,7 мл/$м^2$ ($p < 0,05$). Важно, что за месяц наблюдения в среднем по группе наметилась тенденция к снижению ИММ левого желудочка.

Изучение эффектов небиволола при лечении АГ в период гестации и после родов продемонстрировало, что препарат обладает ярко выраженным положительным

влиянием на функцию эндотелия, оказывает нефропротективное действие и благоприятно влияет на центральную и периферическую гемодинамику. Применение небиволола позволит расширить небольшой в настоящее время спектр используемых в практической медицине средств для патогенетически обоснованного эффективного лечения АГ в период беременности. Небилет также может быть рекомендован как препарат выбора для лечения АГ после родов, т.е. у молодых женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарматека, 2004; 6: 62—72.*
2. *Зозуля О.В. Гипертензивные нарушения при беременности: Дис. ... д.м.н. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1998; 345 с.*
3. *Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Stady. Circulation 2001; 104: 511 c.*
4. *Громнацкий Н.И., Васильева Д.А. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертонией. Кардиология, 2002; 9: 53—56.*
5. *Yoshida A., Nakao S., Kobayashi H., et al. Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilation with 30-MHz transducer in pregnant women. Hypertension 1998; 31 (5): 1200—1201.*
6. *Chobanian A., Bakris G., Black H., et al. and the national High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 Complete version. Hypertension 2003; 42: 1206—1252.*
7. *Шестакова М.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и патология почек: непревзойденный нефропротективный эффект. Consilium medicum 2002; 4 (3): 134—136.*
8. *Стрижаков А.Н., Мусаев З.М. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская практика. Акушерство и гинекология, 1998; 5: 13—18.*
9. *Пшеницин А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и соавт. Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небиволола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертонии. Кардиология, 2001; 3: 36—40.*
10. *Барабашкина А.В., Васильева А.В., Лазарев А.В. и соавт. Мониторирование функционального состояния эндотелия и почек в период беременности и в течение 6 месяцев после родов у женщин с артериальной гипертонией беременных. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004; 3: 51—55.*

Острая жировая дистрофия печени

Указатель описаний ЛС

Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ; синдром Шихана, острый жировой гепатоз беременных, острая желтая атрофия печени) — редкое осложнение беременности, проявляющееся тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью, геморрагическим синдромом, обусловленным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдром) и поражением почек.

Эпидемиология

ОЖДПБ — редкое осложнение беременности, которое встречается с частотой 1 на 13 000 родов. Материнская смертность при этом заболевании составляет 60—85%, плод погибает еще чаще. Острое ожирение печени чаще развивается у молодых первобеременных в III триместре беременности при осложнении ее гестозом.

Классификация

В Международной классификации болезней десятого пересмотра эта патология отнесена в рубрику К-10 «Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках», в которую она включена как «Желтая атрофия, или дистрофия печени жировая, острый жировой гепатоз, синдром Шихана».

Этиология и патогенез

Этиология заболевания до сих пор не ясна. Развитие заболевания связывают с тромбозом сосудов печени, побочным действием тетрациклина и левомицетина, немаловажное значение имеют нарушения иммунного гомеостаза в системе мать—плацента—плод, т.к. развитие болезни совпадает с определенным сроком беременности. Однако редкость данного осложнения у беременных при тяжелых гестозах, сопутствующих бактериальных инфекциях и пониженном питании свидетельствует о других причинах ОЖДПБ.

Согласно современным представлениям, ОЖДПБ относят к митохондриальным цитопатиям, при которых жировое перерождение печени — это проявление системной патологии митохондрий, поража-

ющей также почки, мышцы, нервную систему, поджелудочную железу, сердце. Вероятно, недостаточность специфического фермента 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленная генетически, лежит в основе развития ОЖДПБ и других заболеваний, также относящихся к группе митохондральных цитопатий (синдром Рейе, реакции на некоторые ЛС и пр.). Развитие этого осложнения может быть связано с наблюдающейся у этой категории женщин гетерозиготности по генному дефекту, который вызван появлением мутантного гена, ответственного за возникновение 3-гидрооксиацил-КоА-дегидрогеназной недостаточности. Кроме того, не исключена возможность развития ОЖДПБ в III триместре беременности в результате влияния на организм гетерозиготной по дефекту метаболизма жирных кислот матери, плода, имеющего этот дефект.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления ОЖДПБ разнообразны. Встречаются случаи заболевания со скудной клинической симптоматикой, с желтухой и без нее, а также варианты, характеризующиеся чрезвычайно острым началом и быстрым прогрессированием заболевания, приводящие к развитию острой печеночно-почечной недостаточности, ДВС-синдрома и смерти беременной и ее ребенка.

В клиническом течении заболевания выделяют **3 стадии**:

- **первая стадия (дожелтушная)** начинается, как правило, на 30—34-й неделе беременности. Появляются нерезко выраженные признаки гестоза. Типичны жалобы на тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, боли в животе, слабость, вялость, кожный зуд, изжогу, вначале кратковременную, перемежающуюся, а потом мучительную, не поддающуюся лечению и заканчивающуюся рвотой «кофейной гущей». Патоморфологической основой этого симптома является эрозирование или изъязвление слизистой оболочки пищевода при развитии ДВС-синдрома;
- **вторая стадия (желтушная)** развивается спустя 1—2 недели от начала болезни. Желтуха обычно интенсивная, но может быть умеренно выраженной. К этому времени нарастает слабость, усиливаются изжога, тошнота и рвота (чаще кровавая), тахикардия 120—140 уд/мин, жжение за грудиной, боли в животе, лихорадка, олиго-/анурия, периферические отеки, скопление жидкости в серозных полостях, нарастают симптомы печеночной недостаточности. В результате поражения почек развивается почечная недостаточность той или иной степени выраженности. Клинические признаки сочетаются с быстрым уменьшением печени;
- **третья стадия** развивается спустя 1—2 недели после возникновения желтухи и характеризуется тяжелой фульминантной печеночной недостаточностью и острой почечной недостаточностью. Сознание больных сохраняется долго, вплоть до терминальной стадии болезни. Развивается тяжелый ДВС-синдром с сильнейшим кровотечением из матки, других органов и тканей. Часто ОЖДПБ осложняется изъязвлением слизистых оболочек пищевода, желудка, кишечника. Возникают тяжелые кровоизлияния в головной мозг, поджелудочную железу, что ускоряет летальный исход заболевания. В противоположность обычной печеночной коме при данной патологии развивается не алкалоз, а метаболический ацидоз.

Продолжительность заболевания находится в пределах от нескольких дней до 7—8 недель.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Рекомендуемое обследование включает различные методы исследования.

Лабораторные методы:

- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевина, глюкоза, электролиты, креатинин, остаточный азот, холестерин, билирубин прямой и непрямой, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, триглицериды);
- гемостазиограмма (тромбоэластография, активированное частичное тромбопластиновое время, число и агрегация тромбоцитов, фибриноген, продукты его деградации, концентрация эндогенного гепарина, антитромбин III);
- определение волчаночного антикоагулянта;
- определение антител к хорионическому гонадотропину человека;
- клинический анализ мочи (в т.ч. по Нечипоренко);
- анализ мочи по Зимницкому;
- проба Реберга;
- анализ суточной мочи для определения белка;
- измерение диуреза;
- бактериологическое исследование (посев) мочи.

Физикальное обследование:

- измерение АД на обеих руках;
- суточное мониторирование АД;
- определение пульса.

Инструментальные и визуализирующие методы:

- ЭКГ;
- кардиотокография;
- УЗИ жизненно важных органов матери и плода;
- допплерометрия материнской и плодовой гемодинамики;
- исследование глазного дна;
- измерение центрального венозного давления.

Диагноз может быть поставлен на основании совокупности вышеперечисленных клинических и лабораторных критериев.

Лабораторными признаками ОЖДПБ являются:

- гипербилирубинемия (за счет прямой фракции);
- гипопротеинемия (менее 60 г/л);
- гипофибриногенемия (менее 2 г/л);
- резкое снижение уровня антитромбина III;
- тромбоцитопения;
- повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови;
- незначительное увеличение уровня трансаминаз;
- лейкоцитоз (до 20 000—30 000);
- метаболический ацидоз.

По результатам **визуализирующих методов исследования** выявляют:

- повышение эхогенности печени при УЗИ;
- снижение плотности печени при компьютерной томографии.

Морфологические признаки при ОЖДПБ весьма специфичны и характеризуются тем, что в центральной части органа обнаруживается резко выраженная жировая дистрофия гепатоцитов в отсутствие некроза. Печеночные клетки в центральных долях органа выглядят набухшими и имеют пенистый вид вследствие накопления в цитоплазме мельчайших капелек жира. Однако биопсия печени, как правило, невозможна из-за выраженных нарушений свертывания крови.

Дифференциальный диагноз

ОЖДПБ дифференцируют от острого вирусного гепатита (ОВГ). Течение ОВГ также характеризуется развитием преджелтушного периода со сходными астеновегетативными и диспепсическими явлениями. Однако клинические проявления ОЖДПБ имеют ряд особенностей.

Так, изжога и боль при глотании по ходу пищевода не свойственны ОВГ. При тяжелом течении желтушной стадии ОВГ развивается своеобразная энцефалопатия, которая приводит к развитию комы и утрате сознания. ОВГ редко сочетается с гестозом, для него нетипично развитие острой почечной недостаточности. При ОВГ наблюдается значительное повышение (более чем в 30—100 раз) уровня АлАТ, изменена тимоловая проба, определяются маркеры вирусного гепатита. ОВГ не свойственны лейкоцитоз, тромбоцитопения и гипопротеинемия.

ОЖДПБ дифференцируют также от тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома, внепеченочной обструкции печеночных путей и холестаза беременных.

Клинические рекомендации

Терапевтическая тактика при ведении беременных с ОЖДПБ заключается в немедленном бережном родоразрешении с последующим проведением комплекса лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений функционирования различных органов и систем.

Лечебные мероприятия при ОЖДПБ включают:

- интенсивную предоперационную подготовку (инфузионно-трасфузионная терапия);
- срочное абдоминальное родоразрешение до гибели плода и появления признаков ДВС-синдрома;
- заместительную и гепатопротекторную терапию;
- профилактику массивной кровопотери во время операции и в послеродовом периоде;
- антибактериальную терапию (для профилактики гнойно-септических осложнений).

Повторные беременности не противопоказаны, т.к. рецидивы ОЖДПБ не наблюдаются.

Инфузионно-трансфузионная терапия

Проводимая терапия должна быть комплексной и включает использование ЛС из разных фармакологических групп. В первую очередь необходимо проведение инфузионно-трансфузионной терапии, которая включает:

- свежезамороженную плазму или альбумин (10—20% раствор);
- декстраны;
- повидон;
- гидроксиэтилированный крахмал (6% или 10% раствор);
- растворы солей натрия и калия;
- декстрозу.

Терапия ЛС, улучшающими реологические и коагуляционные свойства крови

Терапию дополняют назначением **дезагрегантов и антикоагулянтов**:

Дипиридамол внутрь 50 мг 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***

Пентоксифиллин внутрь 100 мг 3 р/сут или в/в 5 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Торможение фибринолитической активности плазмы осуществляется с помощью **ингибиторов протеолиза в сочетании с ингибиторами фибринолиза**:

Апротинин в/в 40 000—60 000 ЕД 1 р/сут, 2—3 сут, затем 10 000—20 000 ЕД 1 р/сут (в первые 2 сут после операции 100 000 ЕД 4 р/сут)

\+

Транексамовая кислота в/в болюсно 750 мг 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Терапия ГКС

Указанная комплексная терапия реализуется на фоне введения **ГКС**:

Преднизолон в/в 500 мг 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Терапия витаминами, антиоксидантами и гепатопротекторами

Кроме того, назначают **витамины, антиоксиданты и гепатопротекторы**:

Кокарбоксилаза внутрь 100 мг 1 р/сут, длительно ***или***

Пиридоксин, 1—5% р-р, в/м 1 мл 1 р/сут, 3—4 нед ***или***

Тиамин, 2,5—5% р-р, в/м 1 мл 1 р/сут, 3—4 нед ***или***

Фолиевая кислота внутрь 0,3 г 3 р/сут, 3—4 нед ***или***

Цианокобаламин в/м 200 мкг 1 р/сут, 3—4 нед ***или***

\+

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5 мл 1 р/сут, 3—4 нед ***или***

Глутаминовая кислота внутрь 0,25 г 4—6 р/сут, 3—4 нед **или**
Токоферола ацетат внутрь 600 мг 1 р/сут, 3—4 нед

\+

Фосфолипиды «эссенциальные» внутрь 175—300 мг или в/в 250—750 мг 1 р/сут, 3—4 нед.

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия начинается с начала родоразрешения и включает антибиотики с бактерицидной активностью и широким спектром антибактериального воздействия, такие как **комбинированные уреидопенициллины, цефалоспорины III и IV поколения, карбапенемы** и **фторхинолоны**:

Имипенем/циластатин в/в 750 мг 2 р/сут, 5—10 сут **или**
Меропенем в/в 0,5—1 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**
Офлоксацин внутрь 100—200 мг 2 р/сут, 5—10 сут **или**
Пиперациллин/тазобактам в/в медленно в течение 30 мин 4 г/0,5 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**
Цефепим внутрь 2 г 2 р/сут, 5—10 сут **или**
Цефотаксим внутрь 1—2 г 1—2 р/сут, 5—10 сут **или**
Цефтриаксон внутрь 0,5—1 г 1—2 р/сут, 5—10 сут.

Оценка эффективности лечения

Эффективность интенсивной терапии оценивают на основании клинического состояния женщины и лабораторных показателей, а также визуализирующих исследований (УЗИ и компьютерная томография).

Осложнения и побочные эффекты лечения

При недостаточной инфузии раствора декстрозы велик риск развития спонтанной гипогликемии.

Ошибки и необоснованные назначения

У больных с аллергическими реакциями на пенициллины может быть повышена чувствительность к цефалоспоринам, что необходимо учитывать при выборе антибиотика. При лечении не используют антибиотики группы тетрациклинов и левомицетин.

Прогноз

На прогноз чаще всего влияют характер и степень тяжести нарушений свертываемости крови.

Прогноз для матери и плода зависит от тяжести болезни и уровня того учреждения, в котором оказалась женщина. После родоразрешения у большинства больных улучшение наступает медленно, полное клиническое и лабораторное выздоровление занимает от 1 до 4 недель.

Своевременная диагностика и родоразрешение после установления диагноза позволили снизить материнскую смертность с 85 до 8—18%, а перинатальную — до 18—23%.

Литература

1. *Мартынов К.А., Фарбер Н.А. Акушерская тактика при остром жировом гепатозе беременных. Акуш. гин., 1983; 3: 6—8.*
2. *Репина М.А., Ходжиева Э.Д., Пригожина В.К. и др. Острый жировой гепатоз беременных. Акуш. гин., 1987; 6: 26—30.*
3. *Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методические указания. М., 2000.*
4. *Савельева Г.М., Шалина Р.И., Белякова Г.И. HELLP-синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин., 1997; 2: 33—37.*
5. *Ходасевич Л.С., Хорева О.В., Абрамов А.А. Преэклампсия беременных, осложненная HELLP-синдромом. Архив. патол., 1999; 6: 41—43.*

6. *Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных.* М.: Триада-Х, 1999; 268—271.

7. *Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром.* Петрозаводск: ИнтелТек, 2002.

HELLP-синдром

Указатель описаний ЛС

Название синдрома — это английская аббревиатура **HELLP**, обозначающая гемолиз — **H** (Hemolysis), повышение уровня ферментов печени — **EL** (elevated liver enzimes); низкое число тромбоцитов — **LP** (low platelet count).

Вопрос о том, должен ли HELLP-синдром рассматриваться как самостоятельное заболевание или как одно из осложнений беременности, долгое время оставался спорным. Впервые HELLP-синдром был описан J.A. Pritchard в 1954 г. В 1982 г. Weinstein предложил термин «HELLP-синдром» для определения особой группы беременных с преэклампсией, у которых отмечались гемолиз, гиперферментемия и снижение уровня тромбоцитов. Многие клиницисты рассматривают HELLP-синдром как осложнение гестоза.

Эпидемиология

Частота HELLP-синдрома составляет 2—15% у беременных с артериальной гипертонией и характеризуется высокой материнской смертностью (до 75%) и перинатальной смертностью.

Этиология

Этиология HELLP-синдрома до настоящего времени изучена недостаточно. Хотя ряд авторов считают HELLP-синдром многофакторной патологией, в основе которой лежит аномальная плацентация.

Патогенез

Наиболее распространенной является теория нарушенного метаболизма простаноидов. Согласно этой теории, происходит генерализованный спазм сосудов с последующим повреждением эндотелия и активацией тромбоцитов, высвобождением плацентарного тромбопластина и поступлением его в материнский кровоток. Следствием этого являются адгезия и агрегация тромбоцитов, возникает тромбоцитопения. При пассаже эритроцитов через измененные микрососуды происходит гемолиз. Повреждение эндотелия и сосудистый спазм приводят к недостаточной перфузии печени и повреждению гепатоцитов, а также развитию токсического гепатита (некрозам паренхимы и в ряде

случаев к формированию субкапсулярной гематомы), в результате чего происходит повышение уровня печеночных ферментов в крови.

Классификация

Классификация HELLP-синдрома основана на количестве тромбоцитов и позволяет прогнозировать вероятность развития осложнений, перинатальной смертности и необходимость проведения плазмафереза:

- **класс 1** — менее 50×10^9/л тромбоцитов;
- **класс 2** — 50×10^9/л — 100×10^9/л тромбоцитов;
- **класс 3** — 100×10^9/л — 150×10^9/л тромбоцитов.

Клинические признаки и симптомы

HELLP-синдром развивается в III триместре беременности с 33-й по 3-ю неделю, чаще при сроке 35 недель беременности. HELLP-синдром в 30% случаев проявляется в послеродовом периоде.

Клиническая картина характеризуется агрессивным течением и стремительным нарастанием симптомов.

Первоначальные проявления неспецифичны и включают:

- головную боль, чувство тяжести в голове;
- слабость и утомление;
- мышечные боли в области шеи и плеч;
- нарушение зрения;
- рвоту;
- боли в животе, чаще локализующиеся в правом подреберье или диффузные.

Затем присоединяются:

- кровоизлияния в местах инъекций;
- рвота содержимым, окрашенным кровью;
- желтуха и печеночная недостаточность;
- судороги;
- кома.

Нередко наблюдается разрыв печени с кровотечением в брюшную полость.

HELLP-синдром может проявляться:

- клинической картиной тотальной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, сопровождающейся массивным коагулопатическим кровотечением и быстрым формированием печеночно-почечной недостаточности;
- ДВС-синдромом;
- отеком легких;
- острой почечной недостаточностью.

В послеродовом периоде из-за нарушения свертывающей системы наблюдаются профузные маточные кровотечения.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Рекомендуемое обследование включает различные методы исследования.

Лабораторные методы:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевина, глюкоза, электролиты, креатинин, остаточный азот, холестерин, билирубин прямой и непрямой, АлАТ, АсАТ, ЩФ, триглицериды);
- гемостазиограмма (тромбоэластография, АЧТВ, число и агрегация тромбоцитов, фибриноген, продукты его деградации, концентрация эндогенного гепарина, антитромбин III — AT III);
- определение волчаночного антикоагулянта;
- определение антител к ХГЧ;
- клинический анализ мочи (в т.ч. по Нечипоренко),
- анализ мочи по Зимницкому;
- проба Реберга;
- анализ суточной мочи на белок;
- измерение диуреза;
- бактериологическое исследование (посев) мочи.

Физикальное обследование:

- измерение АД на обеих руках;
- суточное мониторирование АД;
- определение пульса.

Инструментальные и визуализирующие методы:

- ЭКГ;
- кардиотокография;

- УЗИ жизненно важных органов матери и плода;
- допплерометрия материнской и плодовой гемодинамики;
- исследование глазного дна;
- измерение центрального венозного давления.

Лабораторными признаками HELLP-синдрома являются:

- повышение уровня трансаминаз в крови (АсАТ более 200 ЕД/л, АлАТ более 70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л);
- тромбоцитопения (менее 100×10^9/л);
- снижение уровня AT III ниже 70%;
- внутрисосудистый гемолиз;
- повышение уровня билирубина;
- удлинение протромбинового времени и АЧТВ;
- снижение уровня фибриногена (становится ниже необходимого во время беременности);
- повышение содержания азотистых шлаков в крови;
- снижение уровня глюкозы крови вплоть до развития гипогликемии.

Все признаки HELLP-синдрома наблюдаются не всегда. В отсутствие гемолитического синдрома симптомокомплекс обозначают как ELLP-синдром. Если отсутствует или незначительно выражена тромбоцитопения, то заболевание называют HEL-синдром.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при HELLP-синдроме проводят с рядом заболеваний, наиболее значимыми из которых являются острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС).

ОЖДПБ — редкое, но крайне тяжелое заболевание, проявляющееся в III триместре беременности. В продромальном периоде жалобы больных неспецифичны (головная боль, тошнота, боли в животе) и сходны с таковыми при HELLP-синдроме. В дальнейшем быстро прогрессируют желтуха, энцефалопатия, почечная недостаточность. Тромбоцитопения и гемолиз появляются в финале болезни, что и позволяет различить эти заболевания.

При **ТТП** наряду с признаками, характерными для HELLP-синдрома, наблюдаются лихорадка и ранние неврологические нарушения, при этом прямая связь с беременностью отсутствует.

ГУС не имеет прямой связи с беременностью, протекает не столь скоротечно, превалирует острая почечная недостаточность, нет лихорадки и симптомов поражения ЦНС.

Клинические рекомендации

При HELLP-синдроме акушерская тактика должна быть направлена в первую очередь на **прерывание беременности в максимально короткие сроки** и стабилизацию функций пораженных органов и систем. Прерывание беременности — единственный способ предотвратить прогрессирование патологических процессов.

Лечение беременных при HELLP-синдроме включает:

- интенсивную предоперационную подготовку (инфузионно-трансфузионую терапию), которая должна продолжаться не более 4 ч;
- срочное абдоминальное родоразрешение;
- заместительную и гепатопротекторную терапию;
- профилактику тяжелой кровопотери во время операции и в послеродовом периоде;
- антибактериальную терапию.

Лечение беременных и родильниц при HELLP-синдроме проводится с дополнительным контролем через каждые 6 ч количества эритроцитов и тромбоцитов, общего белка, билирубина, протромбинового индекса, АЧТВ, времени свертывания крови по Ли—Уайту, печеночных трансаминаз.

Инфузионно-трансфузионная терапия

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) применяется с целью нормализации объема циркулирующей крови, кол-

лоидно-осмотического давления плазмы, реологических и коагуляционных свойств крови, макро- и микрогемодинамики. Она включает **коллоиды**:

Альбумин, 10—20% р-р, в/в, объем инфузии и длительность терапии определяют индивидуально
или
Свежезамороженная плазма в/в 20 мл/кг/сут в предоперационный период и интраоперационно, в послеоперационном периоде в/в 12—15 мл/кг/сут

\+

Гидроксиэтилкрахмал, 6% или 10% р-р, в/в, объем инфузии и длительность терапии определяют индивидуально.

А также ИТТ включает **кристаллоиды**, представляющие собой комплексные солевые растворы (натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, калия хлорид), **плазму, обогащенную тромбоцитами** (при уровне тромбоцитов менее 40×10^9/л), или **тромбоконцентрат** (не менее 2 доз при уровне тромбоцитов менее 50×10^9/л).

Соотношение коллоидов и кристаллоидов, объем ИТТ определяются значениями:

- гематокрита (не ниже 0,27 и не выше 0,35);
- диуреза (50—100 мл/ч);
- ЦВД (не менее 6—8 см водн. ст.);
- показателей гемостаза (АТ III не менее 70%, эндогенный гепарин не ниже 0,07 ЕД/мл);
- содержания белка в крови (не менее 60 г/л);
- цифр АД.

В начале инфузии скорость введения растворов в 2—3 раза превышает диурез, в последующем на фоне или в конце введения жидкости количество мочи в час должно превышать объем вводимой жидкости в 1,5—2 раза.

При неэффективности терапии проводят **плазмаферез**.

Терапия гепатопротекторами и витаминами

ИТТ дополняют **гепатопротекторами и витаминами, обладающими гепатопротекторными свойствами**:

Декстроза, 10% р-р, в/в, объем инфузии и длительность терапии определяют индивидуально

\+

Аскорбиновая кислота внутрь до 10 г/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Фосфолипиды эссенциальные внутрь 300 мг 3 р/сут или в/в 5 мл 3 р/сут, длительно.

Гипотензивная терапия

При повышении систолического АД выше 140 мм рт. ст. показано проведение **относительной управляемой гипотензии**.

Коррекция коагуляционных нарушений

С целью дополнительной коррекции нарушений гемокоагуляции в предоперационном периоде и интраоперационно вводят **ингибиторы фибринолиза**:

Транексамовая кислота в/в болюсно 750 мг 1 р/сут.

Терапия ГКС

Указанную выше комплексную терапию проводят на фоне введения **ГКС**:

Преднизолон в/в 500—1000 мг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Антибактериальная терапия

Антибактериальную терапию начинают с момента операции родоразрешения. Она включает антибиотики с бактерицидной активностью и широким спектром антибактериального действия, такие как комбинированные уреидопенициллины, цефалоспорины III и IV поколения (обладают высокой проникающей способностью в различные ткани и жидкости организма, большей продолжительностью действия, что позволяет вводить средства 1—2 раза в сутки. Эти ЛС можно также применять при не очень тяжелой почечной недостаточности, т.к. при их применении не требуется коррекция режима дозирования), карбапенемы и фторхинолоны (высокоактивные антибиотики, обладающие ультрашироким спектром действия):

Имипенем/циластатин в/в 750 мг 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Меропенем в/в 500—1000 мг 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Офлоксацин внутрь 100—200 мг 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Пиперациллин/тазобактам в/в медленно в течение 30 мин 4 г/500 мг 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Цефепим внутрь 2 г 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Цефотаксим внутрь 1—2 г 1—2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Цефтриаксон внутрь 0,5—1 г 1—2 р/сут, 5—10 сут.

В послеоперационном периоде по показаниям проводят **плазмаферез** и **ультрафильтрацию**.

После родов все признаки HELLP-синдрома исчезают в течение 5—7 дней и обычно не повторяются при последующих беременностях.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводится на основании результатов клинико-лабораторных исследований.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. раздел I.

Ошибки и необоснованные назначения

- Неправильный выбор средств и доз ЛС, влияющих на свертывающую и противосвертывающую систему крови.
- Неправильный выбор дозы и скорости введения ЛС для гипотензивной и седативной терапии.
- Неправильный выбор количественного и качественного состава средств для инфузионной терапии.
- Избыточное введение диуретиков с развитием острой дегидратации.

Прогноз

Своевременная диагностика HELLP-синдрома как до родов, так и в послеродовом периоде, патогенетически обоснованная интенсивная терапия с устранением гемолиза и тромботической микроангиопатии, профилактикой синдрома мультисистемной дисфункции, оптимизацией неврологического статуса и экстреторной функции почек, нормализацией АД, полноценное анестезиологическое пособие при родоразрешении, применение плазмафереза с заменным переливанием свежезамороженной плазмы в комплексной интенсивной терапии позволили снизить материнскую смертность с 75 до 3,4—24,2%.

Литература

1. *Городецкий В., Шамара М., Шулутко Е. HELLP-синдром. Врач. неотложная терапия; 30—32.*
2. *Николаева Е.И., Бобкова М.В. HELLP-синдром или острый жировой гепатоз беременных? Мед. помощь, 1994; 2: 23—26.*
3. *Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методические указания. М., 2000.*
4. *Савельева Г.М., Шалина Р.И., Белякова Г.И. HELLP-синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин., 1997; 2: 33—37.*
5. *Ходасевич Л.С., Хорева О.В., Абрамов А.А. Преэклампсия беременных, осложненная HELLP-синдромом. Архив патологии, 1999; 6: 41—43.*
6. *Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек, 2002.*

Глава 21. Плацентарная недостаточность

Указатель описаний ЛС

Плацентарная недостаточность (ПН) — патофизиологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к неспособности ее поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмами матери и плода.

ПН является одной из главных проблем современного акушерства и перинатологии. Это патологическое состояние приводит к развитию гипотрофии и гипоксии плода и, кроме того, является основной причиной антенатальной гибели плода.

Эпидемиология

ПН одинаково часто встречается как при акушерской, так и при экстрагенитальной патологии у беременных и составляет 30,6%.

Так, при угрозе прерывания беременности практически у всех беременных наблюдается плацентарная недостаточность, при гестозе — у 30,3%, при миоме матки — у 46%, при артериальной гипертонии — у 45%, при анемии и изосерологической несовместимости крови матери и плода — у 32,2%, а при ожирении — у 24% беременных.

Перинатальная смертность при хронической ПН составляет 60%.

Классификация

Общепринятой классификации ПН в связи с многофакторной ее природой, возможностью возникновения в ранние сроки, различной степенью клинических проявлений в настоящее время не разработано.

Существует несколько классификаций.

На основе морфологических изменений, которые приводят к универсальным реакциям в организме матери и плода и, таким образом, не бывают изолированными, выделяют 3 формы ПН:

- **гемодинамическая**, вызванная нарушениями в маточно-плацентарном и плодо-плацентарном бассейнах;
- **плацентарно-мембранная**, характеризующаяся снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов;

- **клеточно-паренхиматозная**, связанная с нарушениями клеточной активности трофобласта и плаценты.

По клинико-морфологическим признакам:

- **первичная (ранняя) недостаточность** (до 16 недель) возникает при формировании плаценты — в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных и других факторов. Большое значение в развитии первичной недостаточности играет ферментативная недостаточность децидуальной ткани (при дисфункции яичников, анатомических нарушениях строения, расположения и прикрепления плаценты, а также дефектах васкуляризации и нарушениях созревания хориона). Первичная ПН способствует развитию врожденных пороков плода, неразвивающейся беременности. Клинически она проявляется картиной угрожающего прерывания беременности или самопроизвольного аборта в ранние сроки. В отдельных случаях первичная ПН переходит во вторичную;
- **вторичная (поздняя) плацентарная недостаточность** возникает на фоне сформировавшейся плаценты после 16-й недели беременности под влиянием исходящих от матери факторов. Является следствием нарушения маточного кровотока в результате артериальной гипо- или гипертонии у матери, инфарктов, отслойки части плаценты, изменений реологических свойств крови, а также воспалительных реакций вследствие наличия инфекционного агента в организме матери в более поздние сроки.

По клиническому течению:

- **острая** — быстро протекающие нарушения децидуальной перфузии и маточно-плацентарного кровообращения. Проявлением острой ПН являются обширные инфаркты, преждевременная отслойка плаценты. В результате могут быстро наступить гибель плода и прерывание беременности;
- **хроническая** — более частая патология, наблюдающаяся приблизительно у каждой третьей группы беременных высокого риска. Она может возникать рано, уже во II триместре беременности, и протекать длительно. К хронической ПН (в зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных реакций) относятся:
  - — **относительная ПН** — при сохранности компенсаторных реакций в плаценте поддержание жизнедеятельности плода обусловлено компенсаторными реакциями, действующими на тканевом (увеличение числа резорбционных ворсин, капилляров терминальных ворсин, функционирующих синцитиальных узелков), клеточном и субклеточном уровнях. Определенное значение принадлежит нарушениям созревания плаценты и иммунным расстройствам;
  - — **абсолютная ПН** — наиболее тяжелая форма хронической ПН. Развивается на фоне нарушения созревания при повреждениях плаценты инволюционно-дистрофического, циркуляторного и воспалительного характера в отсутствие компенсаторно-приспособительных реакций хориона на тканевом уровне.

Этиология и патогенез

ПН зависит от нарушений в самой плаценте, от наличия соматической или акушерской патологии у матери, а также от состояния плода. Реакция системы мать—плацента—плод зависит как от каждого из инициаторов патологического состояния, так и от их сочетания.

Факторы риска развития ПН разделены на 5 степеней:

- **социально-биологические факторы**: возраст матери и отца, работа на производстве с неблагоприятными факторами, злоупотребление алкоголем, курение, росто-весовые показатели, эмоциональные нагрузки, семейное положение женщины;
- **акушерский анамнез**: преждевременные роды, осложнения предыдущих родов, бесплодие, патология матки в виде пороков развития, опухолей, истмико-цервикальной недостаточности;

- **экстрагенитальные заболевания**: сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, эндокринной системы, крови, острые и хронические инфекции;
- **осложнения данной беременности**: кровотечения во второй половине беременности, много- и маловодие, многоплодная беременность, перенашивание плода и угроза прерывания беременности, тяжелые формы гестоза, изоантигенная несовместимость крови матери и плода;
- **патология плода и фетоплацентарной системы** (гипотрофия плода, снижение уровня эстриола в моче).

Причинами ПН могут быть эндогенные и экзогенные факторы.

К **эндогенным факторам** относятся нарушения формирования плаценты. При этом первично может развиться сосудистая и ферментная недостаточность, обусловленная нарушениями гормональной функции яичников, изменениями в миометрии и эндометрии, влиянием курения и других вредных факторов окружающей среды, а также заболеваниями женщины, особенно в ранние сроки беременности.

Экзогенные факторы, как правило, приводят к нарушениям маточно-плацентарного кровообращения. К ним относятся артериальная гипотония беременных и синдром сдавления нижней полой вены (изменение маточного кровотечения в связи с уменьшением притока крови к плаценте), артериальная гипертония беременных (спазм маточных сосудов), длительные сокращения матки и отечный синдром (затруднение венозного оттока), возникновение инфарктов, отслойки части плаценты, ее отека, нарушение созревания ворсин, внутриутробное инфицирование, действие тератогенных факторов (нарушение капиллярного кровотока в ворсинах хориона), изменение реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода.

Несмотря на многофакторную природу ПН, имеются определенные закономерности в развитии этого синдрома. Выделяют **2 основных пути формирования хронической ПН**:

- нарушение питательной функции, или трофическая недостаточность, при которой нарушается всасывание и усвоение питательных веществ, а также синтез собственных продуктов обмена веществ плода;
- дыхательная недостаточность, заключающаяся в нарушении транспорта кислорода и CO_2.

Следует отметить, что возникновение ПН по первому типу происходит в наиболее ранние сроки беременности и гораздо чаще ведет к задержке внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Оба названных пути развития нарушения функции плаценты могут существовать самостоятельно или сочетаться друг с другом. Они лежат в основе патогенеза как первичной, так и вторичной ПН.

Клинические признаки и симптомы

Основными клиническими проявлениями хронической ПН являются задержка развития плода (гипотрофия) и его внутриутробная гипоксия. Различают:

- **симметричную гипотрофию плода (по гармоническому типу)**, при которой наблюдается пропорциональное отставание массы тела и длины плода;
- **асимметричную гипотрофию (по дисгармоническому типу)**, при которой наблюдается отставание массы тела при нормальной длине плода. При этом возможно неравномерное развитие отдельных органов и систем плода. Отмечается отставание в развитии живота и грудной клетки при нормальных размерах головки, замедление роста которой происходит позднее. Это обусловлено гемодинамическими адаптационными реакциями в организме плода, предупреждающими нарушения темпа роста головного мозга. Асимметричная гипотрофия несет в себе угрозу рождения ребенка с неполноценным развитием ЦНС, менее способного к реабилитации.

В условиях ПН при различной патологии беременности могут наблюдаться оба типа гипотрофии, однако более частым является дисгармонический тип.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ПН основана на комплексном клиническом обследовании беременных и результатах лабораторных методов исследования. Она включает:

- определение уровня гормонов и специфических белков беременности в динамике (плацентарный лактоген, эстриол, ФП, ХГ и его субъединица, кортизол, ТБГ, ПАМГ);
- оценку состояния метаболизма и гемостаза в организме беременной (КОС, СРО, объемный транспорт кислорода, ферменты: АлАТ, АсАТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, ГОДГ, ГТП, показатели гемостазиограммы);
- оценку роста и развития плода путем измерения высоты дна матки с учетом окружности живота и массы тела беременной;
- ультразвуковую биометрию плода;
- оценку состояния плода (кардиотокография, эхокардиография, биофический профиль плода, кордоцентез);
- ультразвуковую оценку состояния плаценты (локализация, толщина, площадь, объем материнской поверхности, степень зрелости, наличие кист, кальциноз);
- изучение плацентарного кровообращения, кровотока в сосудах пуповины и крупных сосудах плода (допплерометрия, радиоизотопная плацентометрия);
- амниоскопию.

Диагностика фетоплацентарной недостаточности должна быть произведена в виде скрининга всем женщинам группы повышенного риска перинатальной гибели плода.

Дифференциальный диагноз

Диагноз ПН при ЗВУР плода установить несложно. Однако трудно выявить ее начальные проявления, когда ПН реализуется на уровне расстройств метаболических реакций в организмах матери и плода. Поэтому диагноз должен устанавливаться на основании комплексного обследования беременных, данных тщательно собранного анамнеза с учетом условий жизни и труда, вредных привычек, экстрагенитальных заболеваний, особенностей течения и исходов предыдущих беременностей, а также результатов лабораторных исследований.

Клинические рекомендации

Лечение ПН начинают с терапии осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний, оказывающих отрицательное воздействие на функцию плаценты. Кроме того, оно включает:

- соблюдение лечебно-охранительного режима (исключение тяжелых физических и эмоциональных нагрузок);
- медикаментозную терапию.

Медикаментозная терапия направлена на нормализацию функции ЦНС, улучшение маточно-плацентарного кровотока, воздействие на реологические свойства крови, улучшение трофической функции плаценты и нормализацию метаболических процессов.

Нормализация функции ЦНС

Применяют седативные средства, транквилизаторы, нейролептики:

Пиона настойка 5 мл 3 р/сут, длительно ***или***
Сборы успокоительные 10 мл 3 р/сут, длительно ***или***
Экстракт валерианы внутрь 0,02–0,04 г 3 р/сут, длительно ***или***
Экстракт пустырника внутрь 30 мл 3 р/сут, длительно

\+

Диазепам внутрь 0,01 г 2 р/сут или в/м 2 мл 1 р/сут, длительно ***или***
Дроперидол, 0,25% р-р, в/м 2–4 мл 1 р/сут, длительно ***или***
Нитразепам внутрь 0,01 г 1 р/сут на ночь, длительно.

Улучшение маточно-плацентарного кровотока

Применяют β-миметики, являющиеся токолитиками:

Гексопреналин внутрь 500 мкг 6 р/сут или в/в 5 мкг в 500 мл

5% р-ра глюкозы 1 р/сут, 6—10 сут ***или***

Фенотерол внутрь 5 мг 6 р/сут или 0,5 мг в 500 мл 5% р-ра глюкозы 1 р/сут, 6—10 сут.

При возникновении тахикардии на фоне применения β-миметиков к лечению добавляют блокаторы кальциевых каналов:

Верапамил внутрь 20—40 мг 3 р/сут, 6—10 сут (вместе с токолитиками).

Применяют спазмолитики:

Аминофиллин внутрь 0,15 г 3 р/сут или в/в 10 мл 2,4% р-ра 1 р/сут, длительно ***или***

Бендазол, 0,5—1% р-р, в/м 2—4 мл 1 р/сут, длительно ***или***

Дротаверин внутрь 0,04 г 3 р/сут или в/м 2 мл 2% р-ра 1 р/сут, длительно ***или***

Папаверин внутрь 0,4 г 3 р/сут или в/м 2 мл 2% р-ра 1 р/сут, длительно.

Коррекция реологических свойств крови

Лечение проводят под контролем гемостазиограммы и АД:

Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 3—5 сут

\+

Ацетилсалициловая кислота внутрь 60 мг 1 р/сут, длительно ***или***

Гепарин натрий в/в 5000—10 000 ЕД 1 р/сут, 3—5 сут, с переходом на п/к путь введения ***или***

Дипиридамол внутрь 25—50 мг 3 р/сут, 28 сут ***или***

Ксантинола никотинат 150 мг 3 р/сут после еды или в/в 2 мл 15% р-ра 3 р/сут, 2—3 нед ***или***

Пентоксифиллин в/в 100 мг 1 р/сут или внутрь 0,1 г 3 р/сут, 5—7 сут.

Улучшение трофической функции плаценты

Для улучшения трофической функции плаценты применяют:

Декстроза, 5—10% р-р, в/в 400 мл 1 р/сут, 10 сут

\+

Р-ры незаменимых аминокислот в/в 1 раз в 2—3 сут, 5—7 введений

\+

Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят внутрь 200 мг 3 р/сут или в/в 5 мл 1 р/ 2—3 сут, 14 сут

\+

Аскорбиновая кислота, 5% р-р, в/в 5 мл 1 р/сут, 14 сут.

Метаболическая терапия

Нормализацию метаболических процессов проводят с помощью витаминов и антиоксидантов. Для каждой беременной индивидуально подбирают метаболическую терапию. При невозможности индивидуального подбора можно воспользоваться усредненным типом терапии, наиболее приемлемым для большинства пациенток:

Кальция пантотенат внутрь 0,25 мг 3 р/сут или в/м 2 мл 20% р-ра, 10—14 сут

\+

Кокарбоксилаза в/в 100 мг 1 р/сут, 10—14 сут

\+

Липоевая кислота внутрь 0,025 г 3 р/сут, 10—14 сут

\+

Рибофлавин в/м 0,01 г (1 мл 1% р-ра) 1 р/сут, 10—14 сут

\+

Токоферола ацетат внутрь 50 мг 3 р/сут, 10—14 сут

или

Калия оротат внутрь 0,5 г 3 р/сут, 10—14 сут

\+

Пиридоксаль фосфат внутрь 0,01 г 3 р/сут, 10—14 сут

\+

Сложный органический препарат фосфора (смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот) внутрь 0,25 г 3 р/сут, 10—14 сут

\+

Токоферола ацетат внутрь 50 мг 3 р/сут, 10—14 сут

\+

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,001 г 3 р/сут, 10—14 сут

\+

Цианокобаламин в/м 200 мкг 1 р/сут, 10—14 сут.

Комплекс метаболической терапии содержит много витаминов, но заменить его поливитаминами для беременных нельзя, т.к. 1-я схема рассчитана на восстановление цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), а 2-я схема — на нормализацию окислительно-восстановительных процессов. При приеме поливитаминов такой последовательности не наблюдается.

Иммунная терапия

Иммунотерапию применяют у беременных с ПН по показаниям:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в 50 мл 1 раз в 2 сут на сроке 12—15 нед, 24—27 нед и 36—39 нед беременности (всего 3 курса).

Профилактика плацентарной недостаточности

Профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с привычной потерей плода в анамнезе должна начинаться до беременности путем выявления причин невынашивания, оценки состояния репродуктивной системы супругов и рациональной подготовки с учетом выявленных нарушений.

Профилактика плацентарной недостаточности **в I триместре** помимо лечения основной патологии, обусловливающей невынашивание, включает:

Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят в/в капельно 5 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 р/сут, 5—10 сут, или внутрь 200 мг 3 р/сут, 30 сут

\+

Троксерутин внутрь 1 табл. 3 р/сут, 30 сут

\+

Артишока листьев экстракт 1 табл. 3 р/сут, 30 сут

\+

Поливитамины внутрь 1 табл. 1 р/сут, 30 сут.

Назначают также комплексы метаболической терапии курсами по 5 дней с перерывами в 10 дней.

I комплекс (5—6 сут с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла):

Бенфотиамин внутрь 0,01 г 3 р/сут, 5—6 сут ***или***

Кокарбоксилаза в/м 100 мг 1 р/сут, 5—6 сут

\+

Рибофлавин внутрь 10 мг 1 р/сут или в/м 1 мл 1% р-ра 1 р/сут, 5—6 сут

\+

Кальция пантотенат внутрь 0,1 г 3 р/сут, 5—6 сут

\+

Липоевая кислота внутрь 0,025 г 3 р/сут, 5—6 сут

\+

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, 5—6 сут.

II комплекс (с 15-го по 22-й день менструального цикла):

Инозин внутрь 200 мг 3 р/сут, 8 сут

\+

Пиридоксин внутрь 0,01 г 3 р/сут, 8 сут

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,01 г 3 р/сут, 8 сут

\+

Смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот внутрь 0,25 г 3 р/сут, 8 сут

\+

Оротовая кислота, калиевая соль внутрь до еды 0,5 г 3 р/сут, 8 сут

\+

Витамин Е внутрь 0,1 г р/сут, 8 сут.

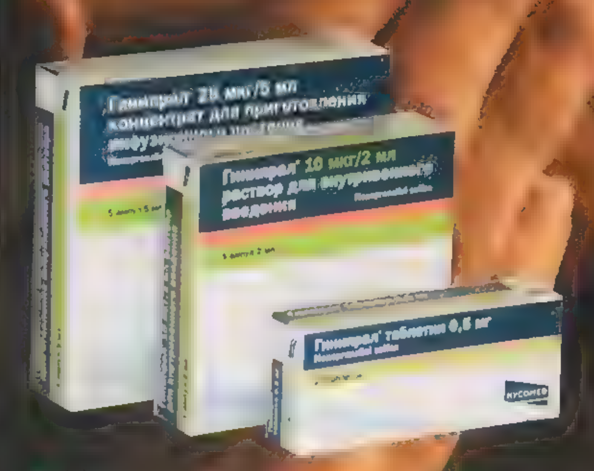
При артериальной гипотонии показано назначение комбинированного средства, содержащего янтарную и лимонную кислоты, которое повышает АД в среднем на 10 мм рт. ст.:

Янтарная кислота/лимонная кислота 1 табл. 2 р/сут (утром и днем), 10 сут с перерывом 10 сут.

Во **II и III триместрах** беременности помимо лечения основных причин невынашивания может быть рекомендована терапия в чередующем режиме:

Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят в/в капельно


Гинипрал®


Гинипрал® 25 мкг/5 мл
концентрат для приготовления
Гинипрал® 10 мкг/2 мл
раствор для внутривенного
введения
Гинипрал® таблетки 0,5 мг
NYCOMED

5 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в 2 сут, 5 сут

+

Гексобендин/этамиван/этофиллин в/в капельно 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в 2 сут, 5 сут.

Для лечения гипотрофии плода применяются:

Р-ры аминокислот в/в капельно 500 мл, 1 р/сут, 5—10 сут.

При недостаточной эффективности терапии плацентарной недостаточности может быть рекомендован **плазмаферез**. При проведении плазмафереза используются коллоидные растворы — гидроксиэтилкрахмал; декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000; альбумин; поливидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат и др.

Оценка эффективности лечения

В связи с большими компенсаторными возможностями плаценты ПН поддается терапевтической коррекции. Оценка эффективности лечения основана на результатах клинико-лабораторных исследований, исследований гормональной, транспортной, белоксинтезирующей функции плаценты, оценки состояния плода по данным функциональных методов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение **β-миметиков** может привести к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы беременной в виде тахикардии, артериальной гипотонии, возможен тремор пальцев рук, озноб, тошнота и рвота, головная боль, повышенная возбудимость.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение гепарина натрия не показано при непереносимости ЛС, исходной гипокоагуляции, наличии опухолей, гемангиом, заболеваниях крови.

Прогноз

Своевременная диагностика плацентарной недостаточности, правильное и грамотное ведение этих беременных позволят пролонгировать беременность до срока рождения жизнеспособного плода с благоприятным перинатальным исходом.

Выбор срока родоразрешения должен основываться на совокупности диагностических тестов. При досрочном родоразрешении необходимо принимать во внимание наличие условий для интенсивной и реанимационной помощи новорожденным.

Литература

1. *Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций. Под ред. В.М. Сидельниковой. 2001.*
2. *Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики. Пробл. репрод., 1998; 4: 11—18.*
3. *Милованов А.П. Патология системы мать — плацента — плод: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.*
4. *Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. М.: Изд-во Рос. университета дружбы народов, 2001.*
5. *Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А. и др. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991.*
6. *Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002.*
7. *Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение. Вопр. гинекол., акуш. и перинатол., 2003; 2: 53—63.*
8. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М., 2003.*
9. *Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. М.: Медицина, 1986.*

Глава 22. Железодефицитная анемия и беременность

Указатель описаний ЛС

Анемия — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и в подавляющем большинстве случаев числа эритроцитов в единице объема крови.

Железодефицитная анемия (ЖДА) при беременности — состояние, обусловленное снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с увеличением объема циркулирующей крови и потребности в микроэлементе, снижением его депонирования, высоким темпом роста организма плода. Это одно из наиболее распространенных осложнений при беременности, оказывающих неблагоприятное влияние на течение гестационного процесса, родов, состояние плода и новорожденного.

Эпидемиология

По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%, если судить по уровню гемоглобина, и от 49 до 99% — по уровню сывороточного железа. В экономически слаборазвитых странах частота ЖДА у беременных достигает 80%. В странах с высоким уровнем жизни населения и более низкой рождаемостью ЖДА диагностируют у 8—20% беременных.

В последние годы наблюдается увеличение частоты ЖДА среди беременных без тенденции к снижению. По данным Минздрава РФ, с 1999 г. ЖДА выявляется у более 40% беременных.

Классификация

Существует несколько классификаций, основанных на этиологических, патогенетических и гематологических признаках.

В абсолютном большинстве (98—99%) случаев анемия у беременных является следствием железодефицитных состояний.

Различают следующие **стадии дефицита железа** (ДЖ):

- **предлатентный ДЖ**, при котором истощаются запасы железа в депо, но поступление его для гемопоэза не снижается;

- **латентный ДЖ**, характеризующийся полным истощением запасов железа в депо, снижением уровня ферритина в сыворотке крови, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и уровня трансферрина.

Экспертами ВОЗ принята следующая **классификация анемии у беременных**:

- анемия легкой степени тяжести — концентрация Hb в крови от 100 до 109 г/л;
- умеренно выраженная анемия — концентрация Hb в крови от 80 до 99 г/л;
- тяжелая анемия — концентрация Hb в крови менее 80 г/л.

По времени возникновения ЖДА различают: ЖДА, возникшую во время беременности, и ЖДА, существовавшую до ее наступления.

Чаще всего наблюдаются анемии, возникшие при беременности. У большинства женщин к 28—30-недельному сроку физиологически протекающей беременности развивается анемия, связанная с неравномерным увеличением объема циркулирующей плазмы крови и объема эритроцитов. В результате показатель гематокрита снижается с 0,4 до 0,32, количество эритроцитов уменьшается с 4 до $3{,}5 \times 10^{12}$/л, концентрация гемоглобина — со 140 до 110 г/л (от I до III триместра). Подобные изменения картины красной крови, как правило, не отражаются на состоянии и самочувствии беременной. Истинная анемия беременных сопровождается типичной клинической картиной и влияет на течение беременности и родов. По сравнению с анемией, развившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее, поскольку представляет собой осложнение, подобное гестозу (гемогестоз, по терминологии Д.Я. Димитрова, 1980). При наличии у женщины анемии, возникшей до наступления беременности, организм, как правило, успевает адаптироваться.

Этиология

Во время беременности расходование железа резко повышается на потребности плода и плаценты, кровопотерю при родах и лактацию. Баланс железа в этот период находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию ЖДА.

К числу **ведущих причин развития ЖДА у беременных** относят следующие:

- дефицит железа, связанный с утилизацией железа на нужды фетоплацентарного комплекса, и повышенный расход железа, направленный на увеличение массы циркулирующих эритроцитов;
- снижение содержания железа в пище, что связано со способом обработки пищи и с отсутствием в рационе достаточного количества сырых овощей и фруктов, белков животного происхождения (молока, мяса, рыбы);
- недостаток необходимых для усвоения железа витаминов (аскорбиновой кислоты и др.);
- заболевания печени (гепатоз, тяжелый гестоз), при которых нарушаются процессы депонирования ферритина и гемосидерина, а также развивается недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо;
- частые роды с короткими интервалами между беременностями;
- ранние гестозы, препятствующие всасыванию в ЖКТ элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения;
- многоплодие;
- лактация;
- хронические инфекционные заболевания;
- загрязнение окружающей среды химическими веществами, пестицидами, высокая минерализация питьевой воды препятствуют усвоению железа из пищевых продуктов.

Патогенез

Развитие ЖДА при беременности является следствием нарушения равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм. Биологическая значимость железа опре-

деляется его участием в тканевом дыхании. В связи с этим для ЖДА беременных характерны тканевая гипоксия и связанные с этим осложнения.

При ЖДА снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что приводит к нарушению синтеза гемоглобина. Гемоглобин обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода.

При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15—33%, это усугубляет развитие гипоксии.

У беременных с тяжелой ЖДА развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения.

Изменения при ЖДА, приводящие к обменным, волемическим, гормональным, иммунным нарушениям у беременных, способствуют развитию акушерских осложнений, частота которых находится в прямой зависимости от степени тяжести анемии.

Потери железа при каждой беременности, при родах и за время лактации составляют 700—900 мг (до 1 г) железа. Организм в состоянии восстановить запасы железа в течение 4—5 лет. Если женщина повторно рожает раньше этого срока, у нее неизбежно развивается анемия.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления железодефицитных состояний зависят от степени дефицита железа, скорости его развития и включают симптомы анемии и тканевого дефицита железа (сидеропении).

В легких случаях анемии общие симптомы могут отсутствовать, т.к. компенсаторные механизмы (усиление эритропоэза, активация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем) обеспечивают физиологическую потребность тканей в кислороде.

Клиническая симптоматика появляется обычно при анемии средней тяжести и нарастает при тяжелой анемии. Она обусловлена неполным обеспечением кислородом тканей и проявляется следующими **жалобами**:

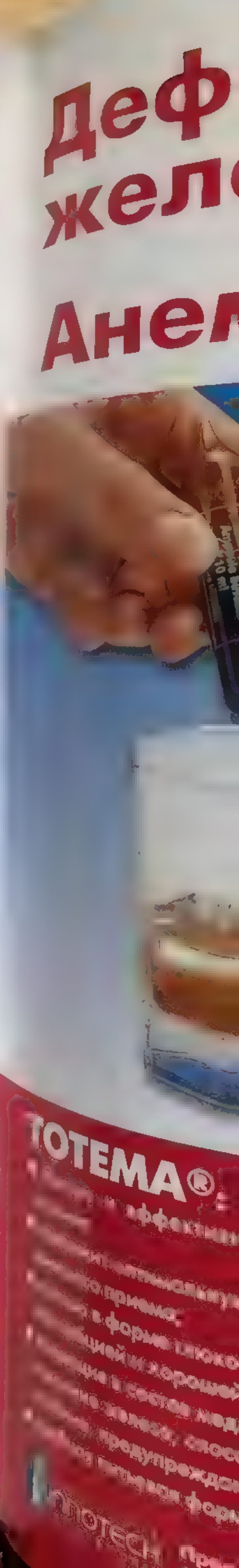
- общая слабость, быстрая утомляемость;
- головокружение, головные боли, шум в ушах;
- сердцебиение, неприятные ощущения в области сердца;
- одышка;
- обмороки;
- бессонница;
- извращение вкусовых ощущений;
- нарушение глотания с ощущением инородного тела в горле (синдром Пламмера—Винсона).

При **объективном обследовании** больных обнаруживаются:

- бледность кожных покровов и слизистых оболочек;
- сухость кожи, появление на ней трещин;
- возможна легкая желтизна рук и носогубного треугольника вследствие нарушения обмена каротина при дефиците железа;
- мышечная слабость;
- ангулярный стоматит, хейлит («заеды»), атрофия сосочков языка;
- утолщение и ломкость ногтей;
- сухость, ломкость и выпадение волос;
- жжение и зуд вульвы.

Все эти признаки нарушения трофики эпителиальных тканей связаны с тканевой сидеропенией и гипоксией.

При длительной анемии возможны нарушения функций различных паренхиматозных органов, развивающиеся в результате дистрофических процессов, которые обусловлены хронической гипоксией. Изменения функции различных органов и систем при ЖДА являются следствием не столько малокровия, сколько тканевого дефицита железа. Доказательством этого служит несоот-



ветствие тяжест
лений болезни и с
ление их уже в с
цита железа.

Диагноз и реко клинические и

Большое значение имеет **лабораторн** и определение:

- концентрации ге
- количества эри насыщенности и
- цветового показа
- гематокрита (сн 0,3 и меньше);
- концентрации ж (в норме 13—32
- ОЖСС;
- насыщения транс
- полное морфоло крови с определе кулоцитов, тром лейкоцитограмм

По мере развития рация железа в сы ется, ОЖСС увели НТ железом сни (в норме 35—50% крита снижается д

Критерии ЖДА

- концентрация ге нее 110 г/л;
- цветовой показа
- микро- и анизоц
- средний диамет 6,5 мкм;
- ОЖСС более 64 точное железо НТ менее 16%.

В настоящее время **ным гематологичес** принято считать **у ферритина** (в норм рый служит индик леза в организме менее). Ферритин ют с помощью рад Однако содержани ритина не всегда

ветствие тяжести клинических проявлений болезни и степени анемии и появление их уже в стадии скрытого дефицита железа.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Большое значение в диагностике анемии имеет **лабораторное исследование крови** и определение:

- концентрации гемоглобина;
- количества эритроцитов, величины и насыщенности их гемоглобином;
- цветового показателя;
- гематокрита (снижение гематокрита до 0,3 и меньше);
- концентрации железа в плазме крови (в норме 13—32 мкмоль/л);
- ОЖСС;
- насыщения трансферрина (НТ) железом;
- полное морфологическое исследование крови с определением количества ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитограммы.

По мере развития заболевания концентрация железа в сыворотке крови снижается, ОЖСС увеличивается, в результате НТ железом снижается до менее 16% (в норме 35—50%). Показатель гематокрита снижается до 0,3 и ниже.

Критерии ЖДА у беременных:

- концентрация гемоглобина в крови менее 110 г/л;
- цветовой показатель менее 0,85;
- микро- и анизоцитоз;
- средний диаметр эритроцитов менее 6,5 мкм;
- ОЖСС более 64,4 мкмоль/л, сывороточное железо менее 12,6 мкмоль/л, НТ менее 16%.

В настоящее время **наиболее информативным гематологическим параметром ЖДА** принято считать **уровень сывороточного ферритина** (в норме 32—35 мкг/л), который служит индикатором дефицита железа в организме (при ЖДА 12 мкг/л и менее). Ферритин сыворотки определяют с помощью радиоиммунного метода. Однако содержание сывороточного ферритина не всегда отражает запасы железа, т.к. оно зависит также от скорости высвобождения ферритина из тканей и плазмы.

Тяжесть клинического течения анемии принято определять по уровню гемоглобина в периферической крови.

Клинические рекомендации

При выявлении причины развития ЖДА основное лечение должно быть направлено на ее устранение (лечение энтерита, коррекция алиментарной недостаточности и др.).

Лекарственные препараты железа являются средством выбора для коррекции дефицита железа и уровня гемоглобина у больных ЖДА. Им следует отдавать предпочтение перед пищевыми продуктами, содержащими железо.

В большинстве случаев для коррекции дефицита железа в отсутствие специальных показаний препараты железа следует назначать внутрь. Парентеральный путь введения препаратов железа у большинства беременных без специальных показаний следует считать нецелесообразным.

При лечении ЖДА не рекомендуется производить гемотрансфузии без жизненных показаний вследствие высокого риска инфицирования беременной. Переливание эритроцитов также связано с риском иммунизации организма отсутствующими у него антигенами. Критерием жизненных показаний к гемотрансфузии является не уровень гемоглобина, а состояние гемодинамики больной.

Антианемическая терапия

Эксперты ВОЗ рекомендуют использовать:

- **пероральные ЛС** (удобство применения, лучшая переносимость);
- препараты Fe^{2+}, а не Fe^{3+} (лучшая абсорбция);
- **сульфат железа** — $FeSO_4$ (лучшая абсорбция, эффективность, дешевизна);
- **препараты с замедленным выделением Fe^{2+}** (лучшая абсорбция, лучшая переносимость).

Поступающее в организм лекарственное железо депонируется в виде ферритина

и гемосидерина, лишь затем мобилизуясь для образования Hb. Суточная доза Fe^{2+} для профилактики и лечения легкой формы заболевания составляет 50—60 мг. Для лечения выраженной анемии — 100—120 мг Fe^{2+}. Ежедневный прием препаратов предпочтительней, чем еженедельный.

С успехом применяются для лечения и профилактики ЖДА у беременных и кормящих матерей комплексные средства, содержащие витамины и микроэлементы:

> *Железа глюконат/меди глюконат/марганца глюконат внутрь в виде р-ра взрослым: 100—200 мг железа в сутки, подросткам из расчета 5—7 мг/кг массы тела в сутки в 2—4 приема.*

В последние годы в практику входят неионные соединения Fe^{3+} на основе гидроксиполимальтозного комплекса, близкие к естественным соединениям Fe с ферритином. Они обеспечивают активное всасывание Fe^{3+} из кишечника в кровь с помощью транспортного белка, предотвращая свободную диффузию по градиенту концентрации, т.е. прооксидантный стресс. Это уменьшает частоту побочных эффектов. Накопление опыта применения с учетом фармакоэкономики позволит более точно определить их место в системе рациональной фармакотерапии.

Препараты железа для парентерального введения следует использовать по специальным показаниям:

- неэффективность пероральной терапии тяжелой формы ЖДА;
- нарушение всасывания железа при заболеваниях ЖКТ;
- индивидуальная непереносимость солей железа;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Это связано с тем, что препараты для парентерального введения могут вызывать аллергические реакции вплоть до анафилактического шока из-за значительного количества быстро ионизируемого железа в отсутствие необходимого содержания трансферрина, способного его связывать.

Для парентерального введения применяют **препараты трехвалентного железа**.

Курсовую дозу препарата железа для парентерального введения вычисляют для конкретного больного по формуле:

Масса тела больного (кг) × концентрация гемоглобина в крови (г/100 мл) × 2,5.

Учитывая прооксидантное и лизосомотропное действие препаратов железа, их парентеральное введение необходимо сочетать с применением плазмозамещающих растворов, которые позволяют защитить клетку и избежать перегрузки макрофагов железом:

> *Железа полиизомальтозат в/м 100 мг (2 мл) 1 р/сут, до нормализации уровня гемоглобина*

\+

> *Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 в/в 400 мл 1 р/нед, до нормализации уровня гемоглобина*

После нормализации уровня гемоглобина рекомендуется продолжить принимать антианемические препараты внутрь в профилактических дозах в течение 6 месяцев. Кроме того, необходимо назначение сбалансированной **диеты**, в которой в достаточном количестве и в оптимальных сочетаниях содержатся необходимые пищевые ингредиенты, в т.ч. достаточное количество железа и белка. Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи, составляет 2,5 мг/сут. Энергетическая ценность пищи должна быть увеличена на 10% за счет белков, фруктов, овощей. Мясо содержит железа больше, чем печень. Потребление жиров следует ограничить, т.к. они снижают желудочную секрецию и процессы всасывания железа в кишечнике.

Профилактика железодефицитной анемии

Профилактика анемии прежде всего требуется беременным с высоким риском развития данного заболевания. К ним относятся:

- женщины, ранее болевшие анемией;
- женщины с хроническими инфекционными заболеваниями или хроническими заболеваниями внутренних органов;
- многорожавшие женщины;
- беременные с уровнем гемоглобина в I триместре менее 120 г/л;
- беременные с многоплодием;

- беременные с явлениями гестоза;
- женщины, у которых в течение многих лет менструации продолжались более 5 дней.

Профилактика заключается в назначении небольшой дозы препаратов железа в течение 4—6 месяцев, начиная с 12—14-й недели беременности.

Профилактика ЖДА беременных способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, предотвращая развитие дефицита железа и анемии у грудных детей.

Оценка эффективности лечения

Эффект от лечения препаратами железа наступает постепенно, в связи с чем терапия должна быть длительной. Повышение уровня ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) отмечается на 8—12-й день при адекватном назначении препаратов железа в достаточной дозе, концентрации гемоглобина — к концу 3-й недели. Нормализация показателей красной крови наступает только через 5—8 недель лечения. Однако общее состояние больных улучшается гораздо раньше.

Наилучшим образом эффективность лечения контролируется по уровню трансферрина и ферритина сыворотки крови.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении высоких доз препаратов железа вероятно возникновение различных диспепсических явлений, к которым и без того склонны беременные.

При в/в введении препаратов железа возможны выраженные аллергические реакции, поэтому препараты следует вводить только в условиях стационара.

Избыточное введение препаратов железа может привести к гемосидерозу (почек, печени, сердца), особенно при его парентеральном применении. При перегрузке железом для его выведения используют комплексообразующее соединение дефероксамин в дозе до 500 мг/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

- Проведение диагностики железодефицитной анемии на фоне приема препаратов железа — уровень сывороточного железа будет недостоверным, поэтому требуется отмена препаратов на 7 дней.
- Назначение препаратов железа при отсутствии дефицита железа (возможна «анемия разведения» за счет гиперволемии).
- Недостаточная дозировка и длительность терапии.
- Отмена препарата после нормализации уровня Hb.
- Необоснованное назначение парентеральных препаратов.

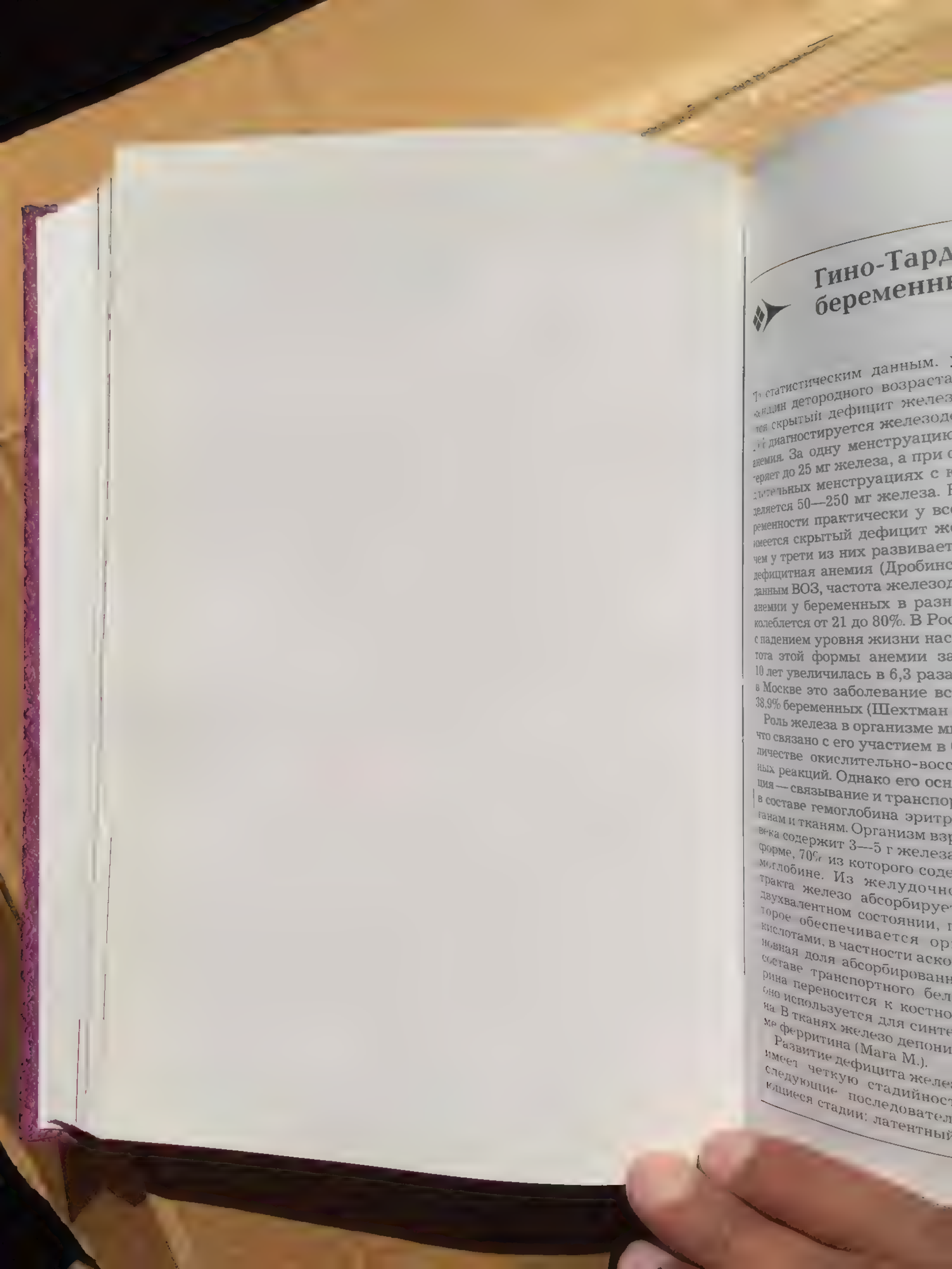
Прогноз

На фоне нелеченой истинной ЖДА беременных у 40% женщин выявляются различные осложнения беременности в 2—3 раза чаще, чем в популяции (угроза прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, фетоплацентарная недостаточность, гестозы и др.). При тяжелых нарушениях возможно развитие преждевременной отслойки плаценты, кровотечений в родах и послеродовом периоде.

Литература

1. *Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. Новые подходы к терапии анемии гестационного периода (обмен мнениями). Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 1993; 6: 13—16.*
2. *Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е., Сопоева Ж.А. Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом. Пробл. репрод., 2002; 6: 30—34.*
3. *Вахрамеева С.Н., Денисова С.Н., Хотимченко С.А., Алексеева И.А. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 1996; 3: 26—30.*

4. *Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М., 2001; 36—94.*
5. *Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. Рус. мед. журн., 1997; 5: 1234—1242.*
6. *Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина, 1981.*
7. *Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии. Клин. фармакол. и тер., 2000; 2: 88—91.*
8. *Лосева М.И., Сазонова О.В., Зюбина Л.Ю. и др. Методика раннего выявления и лечения пациентов с железодефицитными состояниями. Тер арх 1989; 7: 36—40.*
9. *Beaufrere B., Bresson J.L., Briend A., et al. Iron and pregnancy. Arch Pediatr 1995; 1: 1209—1218.*
10. *Conrad M.E. Iron Overloading Disorders and Iron Regulation. Seminars in Hematology. W.B. Saunders Company 1998; 1: 1—4.*
11. *Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D. Iron deficiency: the global perspective. Adv Exp Med Biol 1994; 356: 219—228.*
12. *Frewin R., Henson A., Provan D. Iron deficiency anaemia. BMJ 1997; 314: 360—363.*



Гино-Тард
беременн

статистическим данным.
жщин детородного возраста
тся скрытый дефицит желез
диагностируется железод
анемия. За одну менструацию
теряет до 25 мг железа, а при
длительных менструациях с
деляется 50—250 мг железа.
ременности практически у вс
имеется скрытый дефицит ж
чем у трети из них развивает
дефицитная анемия (Дробинс
данным ВОЗ, частота железод
анемии у беременных в разн
колеблется от 21 до 80%. В Рос
с падением уровня жизни нас
тота этой формы анемии за
10 лет увеличилась в 6,3 раза
в Москве это заболевание вс
38,9% беременных (Шехтман

Роль железа в организме м
что связано с его участием в
личестве окислительно-восс
ных реакций. Однако его осн
ция — связывание и транспор
в составе гемоглобина эритр
ганам и тканям. Организм взр
века содержит 3—5 г железа
форме, 70% из которого соде
моглобине. Из желудочн
тракта железо абсорбируе
двухвалентном состоянии,
торое обеспечивается ор
кислотами, в частности аско
новная доля абсорбирован
составе транспортного бел
рина переносится к костно
оно используется для синте
на. В тканях железо депони
ме ферритина (Мага М.).

Развитие дефицита желе
имеет четкую стадийност
следующие последовател
ющиеся стадии: латентный

Гино-Тардиферон® в лечении анемии беременных

По статистическим данным, у 20—30% женщин детородного возраста наблюдается скрытый дефицит железа, почти у 10% диагностируется железодефицитная анемия. За одну менструацию женщина теряет до 25 мг железа, а при обильных и длительных менструациях с кровью выделяется 50—250 мг железа. В конце беременности практически у всех женщин имеется скрытый дефицит железа, причем у трети из них развивается железодефицитная анемия (Дробинский А.). По данным ВОЗ, частота железодефицитной анемии у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%. В России в связи с падением уровня жизни населения частота этой формы анемии за последние 10 лет увеличилась в 6,3 раза. Например, в Москве это заболевание встречалось у 38,9% беременных (Шехтман М.М.).

Роль железа в организме многообразна, что связано с его участием в большом количестве окислительно-восстановительных реакций. Однако его основная функция — связывание и транспорт кислорода в составе гемоглобина эритроцитов к органам и тканям. Организм взрослого человека содержит 3—5 г железа в связанной форме, 70% из которого содержится в гемоглобине. Из желудочно-кишечного тракта железо абсорбируется только в двухвалентном состоянии, перевод в которое обеспечивается органическими кислотами, в частности аскорбиновой. Основная доля абсорбированного железа в составе транспортного белка-трансферрина переносится к костному мозгу, где оно используется для синтеза гемоглобина. В тканях железо депонируется в форме ферритина (Mara M.).

Развитие дефицита железа в организме имеет четкую стадийность. Выделяют следующие последовательно развивающиеся стадии: латентный дефицит железа и собственно железодефицитная анемия. Латентный дефицит железа в организме — скрытая форма дефицита железа, т.к. эта стадия не имеет клинических проявлений. Характеризуется истощением тканевых запасов железа — ферритина. При этом уровень транспортного фонда железа (трансферрин) и гемоглобин остаются в пределах возрастных нормативов (Соколова М.Ю., Петрова С.Б.).

Железодефицитная анемия (ЖДА) — одно из наиболее частых экстрагенитальных заболеваний у беременных, при котором снижено содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. В результате нарушается образование гемоглобина, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях (Вахрамеева С.Н. и соавт.).

Для железодефицитной анемии беременных характерны тканевая гипоксия и вызываемая ею патология. При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15—33%, это усугубляет развитие гипоксии. У беременных с тяжелой степенью железодефицитной анемии развивается и циркуляторная гипоксия, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения (Cuervo L.G., Mahomed K.). При анемии в миометрии и плаценте развиваются дистрофические процессы. Анемия осложняет течение беременности и родов, влияет на развитие плода. Даже при латентной форме ЖДА у 59% женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы ее прерывания и гестоза.

Лечить железодефицитную анемию следует в основном препаратами для внутреннего применения. При пероральном применении железосодержащих лекарств нередки побочные реакции, в частности, со стороны органов пищеварения, которые наблюдаются у 20% больных. Обычно это диспепсические явления, которые менее выражены, если принимать таблетки во время еды, а не до нее, но в этом случае железо хуже всасывается.

Лечение препаратами железа должно быть длительным. Подъем ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) отмечается на 8—12-й день, содержание гемоглобина — к концу 3-й недели. Нормализация тканевых запасов железа наступает только через 5—8 недель лечения (Mara M., Eretova V., Zivny J., et al.). Однако общее состояние больных улучшается гораздо раньше.

Не следует прекращать лечение препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов. Путем определения ферритина сыворотки и другими методами установлено, что нормализация гемоглобина еще не означает нормализации запасов железа в организме, поэтому необходимо продолжение лечения для восстановления этих запасов. С этой целью рекомендуют не прекращать лечение, а только уменьшить вдвое дозу того препарата, который принимала больная. Такой курс продолжается 3 месяца. Однако у женщин, которые имеют склонность к анемизации и теряют значительное количество железа вследствие обильных менструаций, целесообразно еще полгода принимать небольшие дозы лекарственных средств в течение 6—7 дней после окончания менструации (Соколова М.Ю., Петрова С.Б.)

Фолиевая кислота (ФК), как и железо, играет важную роль во многих физиологических процессах. ФК — это группа витаминов, главным представителем которых является птероил-глютаминовая кислота. Фолиевая кислота участвует в синтезе ряда аминокислот и компонентов ДНК. Во время беременности, когда происходит интенсивное новообразование клеток, значение фолиевой кислоты резко возрастает. Участие ФК в пуриновом обмене определяет значение ее для нормального роста, развития и пролиферации тканей, в частности, для процессов кроветворения и эмбриогенеза.

Дефицит ФК неблагоприятно влияет на течение беременности и на развитие плода. Достаточный ее уровень необходим прежде всего для нормального развития плода. У женщин, испытывающих дефицит фолиевой кислоты, вероятность рождения ребенка с гипотрофией и сниженным запасом фолиевой кислоты возрастает. Дефицит ФК может явиться причиной недоношенности, психической неполноценности новорожденного.

Эксперты ВОЗ рекомендуют для проведения эффективной профилактики анемии ежедневно принимать 60 мг элементарного железа и 250 мкг фолиевой кислоты, причем в случае лечения уже имеющейся анемии эту дозу необходимо удвоить. Во всех случаях предпочтительнее использование комбинированных пероральных препаратов железа и фолиевой кислоты с пролонгированным высвобождением железа (Draganski K.).

Этим требованиям оптимально соответствует препарат **Гино-Тардиферон®** («Пьер Фабр Медикамент», Франция). Гино-Тардиферон® был специально создан для профилактики и лечения дефицита железа и фолиевой кислоты во время беременности и лактации (Metzger K.H.). Каждая таблетка содержит 80 мг Fe++ и 350 мкг фолиевой кислоты, а также аскорбиновую кислоту и мукопротеозу. Мукопротеоза обеспечивает замедленное выделение ионов Fe++ из таблетки, что позволяет защитить слизистую пищеварительного тракта от воспалительной реакции, которая является основным побочным эффектом пероральных железосодержащих препаратов. Кроме того, при медленном поступлении Fe++ достигается более высокий уровень его всасывания.

Соколова М.Ю., Петрова С.Б. (2003) применяли Гино-Тардиферон® у 50 беремен-

ных женщин по 2 таблетки в сутки в течение 2 месяцев во II—III триместрах беременности. Все гематологические показатели возросли и достигли нормального уровня. Через 2 месяца гемоглобин увеличился в среднем на 13 г/л, количество эритроцитов — на 500 тысяч, гематокрит — на 5%, железо сыворотки — на 6,8 мкмоль/л, содержание фолиевой кислоты — на 30 ммоль/л. К концу лечения гемоглобин равнялся в среднем 118,6 г/л, количество эритроцитов достигло 3,9 млн, гематокрит увеличился до 37%, сывороточное железо стало равным 24,3 мкмоль/л, а содержание фолиевой кислоты — 63,5 ммоль/л. Побочные явления отмечались только у трех больных в виде изжоги, тошноты или диареи, из-за которых лечение пришлось прекратить и перейти на парентеральное введение препаратов железа.

Баев О.Р. и Муратов И.Р. при лечении Гино-Тардифероном® 56 беременных с железодефицитной анемией наблюдали быстрое клиническое улучшение на фоне ликвидации дефицита железа в организме и восстановления уровня гемоглобина, снижение частоты гестоза, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов и аномалий родовой деятельности. Улучшались также перинатальные исходы и частота оперативного родоразрешения.

Таким образом, Гино-Тардиферон® является оптимальным препаратом для профилактики и лечения фолиево-железодефицитных состояний у беременных. На фоне использования Гино-Тардиферона® происходит быстрый рост уровня гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита, сывороточного железа и фолиевой кислоты. Гино-Тардиферон® обладает хорошей переносимостью, что позволяет использовать его длительный период времени.

Литература

1. *Баев О.Р., Муратов И.Р. Опыт применения препарата Гино-Тардиферон для лечения железодефицитной анемии беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004; 3: 92—94.*
2. *Вахрамеева С.Н., Денисова С.И., Хотимченко С.А. и др. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1996; 41 (3): 26—30.*
3. *Дробинский А. Анализ рынка железовосполняющих препаратов. Экономический вестник фармации, 2002; 7: 37—43.*
4. *Соколова М.Ю., Петрова С.Б. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение Гино-Тардифероном. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2003; 2 (4): 71—74.*
5. *Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. Гинекология, 2004; 6 (4): 204—210.*
6. *Cuervo L.G., Mahomed K. Treatments for iron deficiency anemia in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software 2002.*
7. *Draganski K. Clinical evaluation of Tardiferon, a new depot preparation. Wien Med. Wochenschr. 1977; 127: 714—717.*
8. *Mara M. Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2001; 80: 142—148.*
9. *Mara M., Eretova V., Zivny J., et al. Anemia and its treatment with peroral anti-anemia agents in women during the postpartum period. Ctska Gynekol. 1999; 64: 153—158.*
10. *Metzger K.H. A new oral iron preparation with a new concept. Fortschr. Med. 1978; 96: 779—782.*



Железодефицитная анемия — лечение[1]

Дефицит железа относится к наиболее распространенным в мире патологическим состояниям. Среди всех анемий удельный вес железодефицитной анемии (ЖДА) составляет 70—80%. По данным ВОЗ, ЖДА выявляется у 1,8 млрд обитателей нашей планеты, а дефицит железа определяют у каждого третьего жителя земли (3,6 млрд человек).

Согласно данным литературы, 85% детей раннего возраста и более 30% школьного возраста страдают дефицитом железа. У девочек-подростков наиболее часто дефицит железа определяется в период скачка роста (пубертатный спурт), менархе и при злоупотреблении редуцированными диетами (вегетарианство, преднамеренное голодание, обедненный железосодержащими продуктами рацион питания).

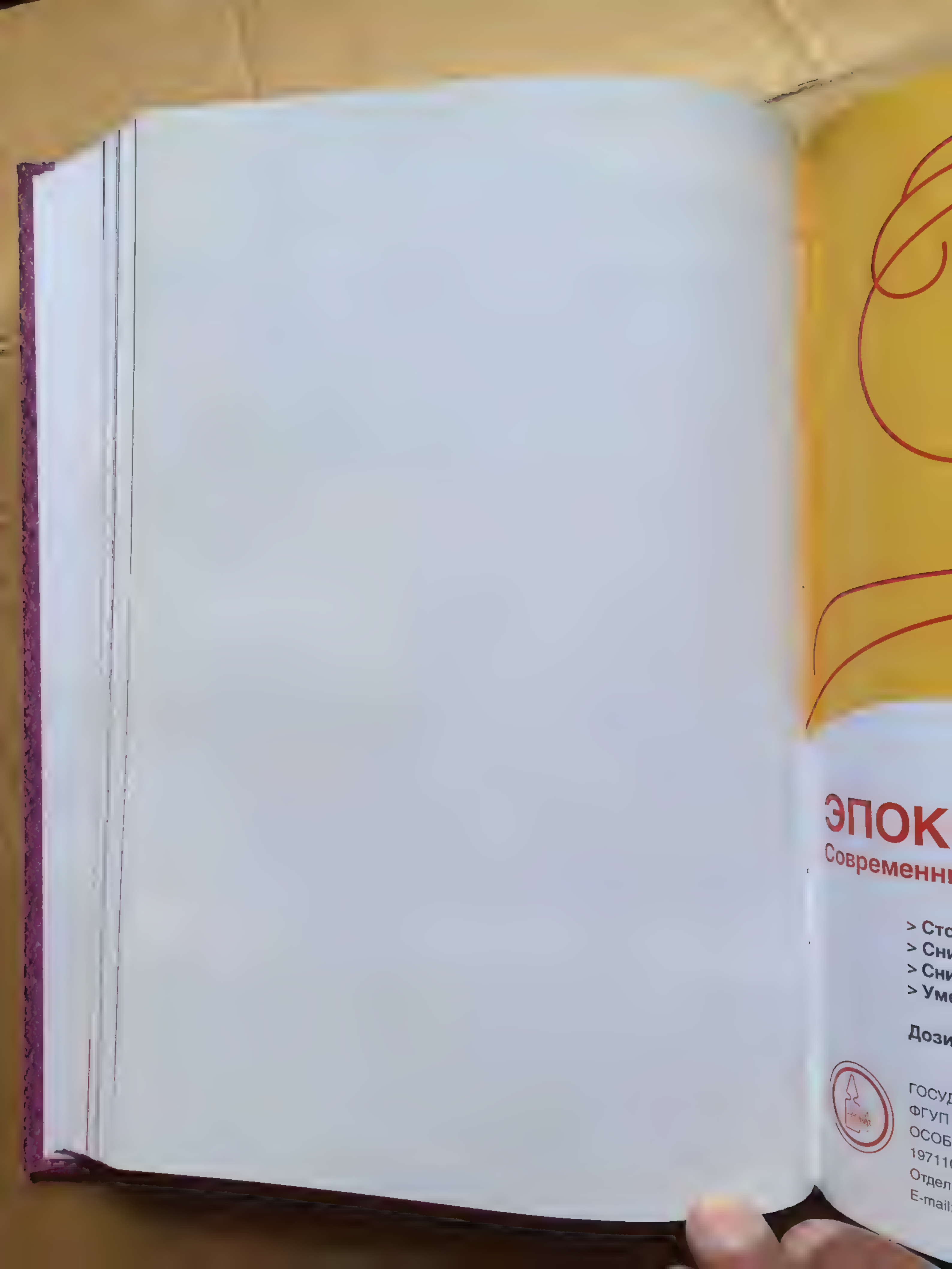
У большинства людей, особенно у детей и женщин, дефицит железа протекает латентно и выявляется только при анализе электролитного состава плазмы крови. Однако у 12—20% людей недостаточность железа приводит к нарушению эритропоэза с уменьшением эритроцитарной массы и вызывает развитие метаболических, иммунных и гистохимических повреждений. Железо является незаменимым микроэлементом, участвующим в транспорте кислорода (миоглобин, гемоглобин) и формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы). От суммарного содержания железа в плазме крови зависит уровень жизненно важных железосодержащих депо-комплексов: трансферрина, ферритина, гемосидерина, сидерохромов и лактоферрина. Дисбаланс или хроническая недостаточность железа в организме способствуют повышенному накоплению токсических металлов в нервной системе.

Согласно данным М.Д. Роуз и Н. Берлинер, ЖДА является не только одним из наиболее важных признаков заболевания, но нередко оказывается причиной возникновения вегетативной лабильности, развития расстройств пищеварения, сна и сердечно-сосудистой системы, повышения восприимчивости к инфекциям, снижения интеллекта.

Железо в организм человека поступает в виде труднорастворимого трехвалентного элемента, связанного с протеином. Количество железа, поступающего в составе смешанной пищи при полноценном рационе питания, составляет 10—15 мг, из которых только 1—1,5 мг усваивается организмом. Этого малого количества, однако, хватает для компенсации среднесуточной потребности в железе у человека. Организм человека содержит от 4 до 5 г железа в форме геминовых (гемоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза) и негеминовых (ферритин, в т.ч. сывороточное железо, и гемосидерин) соединений. При повышенной потребности в железе его дефицит начинает восполняться за счет запасного, затем транспортного фонда и лишь на последнем этапе за счет железа гемоглобина. Нарушение физиологических условий обмена железа, например, во время менструаций или маточных кровотечений, при беременности, родах и последующей лактации приводит к возникновению острого или хронического дефицита железа и развитию железодефицитной анемии.

Всасывание железа зависит от его биодоступности и от активности желудочно-кишечной секреции. Железо в легкоусвояемой форме содержат продукты животного происхождения (мясо, печень, сердце, яичный желток). Кислоты, фруктоза, никотинамид, сорбит, цистеин усиливают всасывание железа, переводя его в легко-

[1]Автор: Серов В.Н., Вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАМН, профессор.





Глава 23
желудо
и берем

Глава 23. Заболевания желудочно-кишечного тракта и беременность

Заболевания ЖКТ у беременных встречаются достаточно часто. Обычно беременность не влияет на их течение и прогноз. Исключение составляют хронические воспалительные заболевания кишечника, риск обострения которых несколько повышается во время беременности. Неблагоприятное влияние заболеваний ЖКТ на плод обычно связано с нарушением всасывания питательных веществ беременной, что повышает риск внутриутробной задержки развития плода. В связи с этим в процессе лечения тщательно следят за прибавкой беременной в весе и фетометрическими показателями. Осложнения кишечных инфекций включают хориоамнионит и преждевременные роды. Внутриутробное заражение наблюдается редко.

Наиболее частыми желудочно-кишечными синдромами у беременных являются изжога и запоры.

Во время беременности происходят различные изменения деятельности ЖКТ.

К **механическим изменениям** относятся: нарастающее краниальное смещение желудка и кишечника под влиянием увеличивающейся матки; вертикальное расположение желудка; повышение внутрижелудочного давления и смещение угла гастроинтестинального соединения кпереди, что увеличивает вероятность рефлюкса; сдавление кишечника маткой.

Физиологические изменения функции ЖКТ во время беременности до сих пор остаются предметом дискуссий. Доказано наличие релаксации нижнего эзофагального сфинктера, но имеются различные мнения о влиянии этого феномена на моторную функцию ЖКТ и о сроках, при которых это влияние наиболее выражено. Многие считают, что у беременной имеется торможение моторики ЖКТ и замедление эвакуации содержимого желудка, что сопровождается снижением pH и увеличением желудочного содержимого, начиная со срока гестации 8—10 недель. Однако в настоящее время доказано, что эвакуация содержимого желудка замедляется только во время родов.

Таким образом, при беременности повышена опасность гастроэзофагального рефлюкса, вследствие чего существует повышенный риск аспирации.

Изжога

Указатель описаний ЛС

Изжога — ощущение тепла (жжения) в нижней загрудинной или подложечной области из-за заброса желудочного содержимого в нижний отдел пищевода и раздражающего действия на его слизистую свободной соляной или желчных кислот, содержащихся в рефлюктате.

Ряд авторов выделяют изжогу беременных как отдельный симптом, появляющийся на фоне беременности и обусловленный ей.

Эпидемиология

До 85% женщин во время беременности страдают изжогой.

Этиология и патогенез

В развитии изжоги имеют значение повышение чувствительности слизистой, нарушение запирательной функции нижнего сфинктера, способности пищевода удалять обратно в желудок попавшее в него содержимое, замедление эвакуации желудка.

Клинические признаки и симптомы

Изжога наблюдается чаще во II и III триместрах, обычно после употребления обильной жирной, жареной и острой пищи. Продолжается от нескольких минут до часов, по несколько раз в день, усиливаясь в горизонтальном положении; наклоны туловища провоцируют ее появление. Ощущение изжоги сопровождается чувством тоски, подавленным настроением. На фоне длительной изжоги возможно появление болей за грудиной, отрыжки воздухом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза достаточно клинических данных.

Положительный «щелочной» тест (быстрое купирование изжоги в ответ на прием всасывающихся антацидов) косвенно свидетельствует о наличии рефлюкс-эзофагита.

Для уточнения причин изжоги по показаниям проводят эзофагогастродуоденоскопию.

Дифференциальный диагноз

При изжоге у беременных необходимо проводить дифференциальную диагностику с наиболее частыми причинами изжоги: функциональной диспепсией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Клинические рекомендации

Целью лечебных мероприятий при изжоге в рамках рефлюкс-эзофагита должно быть максимальное усиление факторов защиты от рефлюкса и ослабление агрессивного кислотно-пептического фактора.

Обязательное условие успешного лечения — это соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и питания.

Прежде всего следует избегать положений, способствующих возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний рекомендуется сон с приподнятым головным концом кровати. Необходимо избегать запоров, т.к. любое натуживание приводит к повышению внутриутробного давления, забросу кислого желудочного содержимого в пищевод и появлению изжоги.

Необходимо соблюдение строгой диеты. Питание должно быть дробным, малыми порциями, без переедания.

Терапия антацидными ЛС

Антациды нейтрализуют свободную соляную кислоту желудочного сока, уменьшают давление в желудке и двенадцатиперстной кишке, уменьшают мышечный спазм и дуоденогастральный рефлюкс, сокращают время эвакуации желудочного содержимого из желудка.

Антациды принято подразделять на **всасывающиеся** (системные, растворимые) и **невсасывающиеся** (несистемные, нерастворимые).

К всасывающимся относится натрия гидрокарбонат, часто применяемый в повседневной жизни для избавления от изжоги, однако он не подходит для длительного систематического приема.

Во-первых, несмотря на способность натрия гидрокарбоната быстро купировать изжогу, его действие кратковременное, т.к. при взаимодействии с желудочным соком образуется углекислота, обладающая выраженным сокогонным действием, происходит повторное выделение новых порций соляной кислоты, и изжога вскоре возобновляется с новой силой.

Во-вторых, ионы натрия, всасываясь в кишечнике, способствуют появлению отеков, что крайне нежелательно у беременных.

К невсасывающимся антацидам относятся карбонат кальция (всасывается в небольших количествах), магния гидроксид или магния карбонат основной, а также алюминия фосфат или алгедрат. Невсасывающиеся антациды реализуют свое действие посредством двух основных механизмов: они нейтрализуют и адсорбируют продуцируемую желудком соляную кислоту. Невсасывающиеся антациды обладают высокой эффективностью и слабой выраженностью побочных эффектов, поэтому их допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод особому риску. Исключение составляют некоторые алюминийсодержащие антациды.

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности терапии считают исчезновение симптоматики.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Магнийсодержащие антациды могут оказывать послабляющее действие.

Натрия гидрокарбонат также вызывает отрыжку и феномен «отдачи».

Ошибки и необоснованные назначения

При лечении изжоги у беременных необходимо избегать длительного применения в высоких дозах алюминийсодержащих антацидов.

Гидрокарбонат натрия не рекомендуется для длительного системного использования.

Прогноз

Прогноз благоприятный.





Ренни — антацид первичного выбора у беременных

Изжога — распространенная медицинская проблема. 7, 14 и 40% населения испытывают ее соответственно 1 раз в день, неделю и месяц [3]. Ее частота у беременных достигает 85%, чаще во II и III триместрах [1, 5]. 30—50% из них пользуется антацидами [2, 6], а 80% лечатся самостоятельно.

Основной механизм изжоги — заброс желудочного содержимого в пищевод, чему способствует рост концентрации прогестерона, снижающего тонус гладкой мускулатуры, рост матки, повышающий внутрибрюшное давление, а иногда прямо давящей на желудок [9].

Изжога может быть как простым следствием нарушения питания, так и проявлением (появлением) заболевания пищеварительной системы [2]. Изжога часто требует купирования, т.к. может сопровождаться подавленным настроением и другими проявлениями, что при длительном существовании может сказаться на здоровье не только матери, но и плода.

Не всегда достаточны правильный режим и диета, и нередко приходится прибегать к лекарственной терапии [2]. В легких случаях используются антациды, а в более тяжелых — возникает мысль об ингибиторах желудочной секреции. Однако ингибиторы протонной помпы при беременности официально не разрешены, а H_2-блокаторы могут применяться лишь с большой осторожностью (FDA, 2005). Кроме того, целесообразность постоянного приема ингибиторов желудочной секреции вызывает сомнение у больных функциональной диспепсией, которые нуждаются в средствах быстрого и эффективного купирования изжоги, возникающей даже на фоне приема этих препаратов [4]. Поэтому антациды, имеющие многовековую историю применения, при беременности приобретают особое значение [6, 7].

Хотя сегодня выбор антацидов велик, не все они подходят при беременности. Наиболее часто для самолечения больные используют безрецептурные антациды. Большинство антацидов — комбинация препаратов, вызывающих запор (кальций, чаще карбонат, или алюминий, чаще гидроокись) и послабляющий эффект (магний, чаще гидроокись).

Однако использование алюминия при беременности должно быть если не полностью запрещено, то ограничено малыми дозами, короткими курсами и применяться только с ведома врача или фармацевта. Всасывание алюминия зависит от его химической формы, дозы, состояния ЖКТ, питания, варьируя от 0,001 до 24%. Усилению всасывания способствует лимонная кислота. Она и другие органические кислоты усиливают не только его всасывание [11], но и накопление в тканях [7]. Этому могут способствовать фруктовый и томатный соки, кофе, этанол и вино [4, 10, 11].

С другой стороны, плод и новорожденный могут оказаться более чувствительными к его токсическим эффектам, потере фосфора и остеопороза. Задержка алюминия повышает риск повреждения костей, головного мозга, изменения крови. Все это и отсутствие четких представлений о токсикологии алюминия *in vivo* требует, по возможности, избегать его во время беременности. Во многих европейских странах применение алюминийсодержащих антацидов у беременных и кормящих женщин допускается только с разрешения врача или фармацевта в течение короткого срока. Соли алюминия проникают в грудное молоко [4, 8, 11]. Поэтому внимание международных экспертов привлекли антациды, содержащие кальций.

Карбонат кальция обладает наибольшей кислотно-нейтрализующей активностью [4]. Кальций — жизненно необходимый элемент. Беременность часто при-

водит к его скрытому дефициту, повышая риск остеомаляции, остеопороза, ненормальной закладки ядер окостенения у плода.

Магний так же, как и кальций, жизненно необходим. Магний обладает антипетической активностью, способствует усилению образования слизи, повышает резистентность слизистой желудка к повреждающему действию (цитопротективное действие). При правильно подобранной дозе магний устраняет запор, вызываемый чистым карбонатом кальция. Дефицит магния повышает риск невынашивания беременности.

Адекватный прием магния и кальция снижает риск преждевременных родов, эклампсии, сердечно-сосудистых осложнений. Беременным рекомендуют кальций 1,2 г/сут. Таким образом, практически идеальным антацидом для лечения беременных является комбинация кальция с магнием в небольшой дозе.

В этом контексте весьма выигрышным представляется применение у беременных препарата **Ренни**, производимого компанией «Байер» [2]. Одна таблетка содержит 680 мг карбоната кальция и 80 мг карбоната магния, что дает выраженный кислотонейтрализующий эффект. Быстрое достижение положительного результата обусловлено хорошей растворимостью, высокими буферными свойствами компонентов. Назначение большинства антацидов приводит даже вне беременности к развитию запоров (виной тому соли кальция или алюминия). В Ренни два противоположных эффекта его компонентов сбалансированы так (послабляющий эффект ионов магния), что они не приводят к усилению или возникновению запоров.

Одна таблетка Ренни, содержащая небольшое количество кальция, снижает кислотность пищевода (но не желудка). Две таблетки Ренни, содержащие большее количество кальция, снижают и кислотность желудка, полностью купируя изжогу. Ренни начинает действовать быстрее, чем алюминия магния гидроксид карбонат гидрат, не уступая по влиянию на секрецию соляной кислоты в желудке [10].

При появлении изжоги Ренни назначают по 1—2 таблетки на прием (разжевать), при необходимости повторно можно принять препарат через 2—3 ч, но не более 16 таблеток в сутки. Проводя лечение, препарат назначают по 1—2 таблетки 3—4 раза в день через 1 ч после еды [2].

Он способствует также устранению не только изжоги, но и чувства переполнения в подложечной области, метеоризма, тошноты, отрыжки.

Таким образом, Ренни можно считать антацидом первичного выбора у беременных.

Фармакоэкономические аспекты лечения:

- безрецептурные антациды (Ренни) — препараты первичного выбора;
- в легких случаях можно обойтись без рецептурных препаратов;
- антациды менее затратны, чем рецептурные средства;
- эффективны, безопасны и действуют быстро;
- снижаются затраты на визиты к врачу.

Литература

1. *Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных М.: Крон-Пресс, 1996; 41—61.*
2. *Бурков С.Г. Изжога беременных. Гинекология, 2004; 6 (2): 35—36.*
3. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка: краткое практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2002.*
4. *Клиническая фармакология и терапия, 2004; 13 (1): 5—8.*
5. *Шехтман М.М., Коротько Г.Ф., Бурков С.Г. Физиология и патология органов пищеварения у беременных. Ташкент: Медицина, 1989.*
6. *Brousard C., Richter J. Treating gastro-oesophageal reflux disease during preg-*

nancy and lactation. Drug Saf. 1998; 19 (4): 325—337.
7. Greger J. Aluminum metabolism Annu. Rev. Nutr. 1993; 13: 43—63.
8. Maton P., Burto M. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. Drugs 1999; 57 (6): 855—870.
9. Smout A.J., Akkermans L.M. Normal and Disterbed Motility of the Gastrointestinal Tract. Wrigbton Biomedical Publisching LTD, Petersfield 1999; 31—33.
10. Tytgat G., Heading R., Mueller-Lissner S. et. al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 18 (3): 291—301. Встреча экспертов 20021.
11. Weberg R., Berstad G.A. Gastrointestinal absorption of aluminum from single doses of aluminum containing antacids in man. Eur. J. Clin. Invest. 1986; 16: 428—432.

Запоры

Указатель описаний ЛС

Эпидемиология

Запоры — самая частая патология кишечника при беременности, встречается почти в 60% случаев.

Этиология и патогенез

Во время беременности, особенно во второй ее половине, кишечник сдавливается беременной маткой, что частично нарушает кровообращение — происходит венозный застой в сосудах малого таза. Повышается толерантность кишечника к физиологическим стимуляторам. Прогестерон снижает тонус гладкой мускулатуры кишечника. То есть гипотоническое состояние кишечника при беременности — защитная реакция организма, но ее следствием являются запоры, которые можно рассматривать как патологию — нарушение эвакуаторной функции кишечника, его дискинезию. Запоры нередко бывают упорными.

Клинические признаки и симптомы

При запорах снижается частота стула (1 раз в неделю и реже), изменяется консистенция стула (вплоть до овечьего стула), могут возникать боли и дискомфорт в животе, чувство неполного опорожнения кишечника, метеоризм.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики проводят исследование кала на дисбактериоз, исследование микрофлоры генитального тракта, также оценивают иммунный статус беременной.

Дифференциальный диагноз

Причинами запоров помимо беременности могут быть также: нарушение моторной функции толстой кишки, колит, мегаколон, долихосигма, аномалии и пороки развития толстой кишки, действие ЛС.

Клинические рекомендации

Лечение запора основывается на устранении вызывающей его причины. При запоре, возникающем вследствие заболеваний кишки и системных заболеваниях, назначают соответствующее лечение.

При гипомоторной дискинезии толстой кишки хороший эффект могут оказать прокинетики — **метоклопрамид**.

При функциональных запорах эффективными могут оказаться ЛС, **дающие желчегонный эффект и содержащие желчные кислоты** (за счет усиления секреторной и двигательной активности ЖКТ).

Запоры при беременности (гестационный запор) — не только ухудшают качество жизни, но и могут создать реальную угрозу здоровью матери и будущего ребенка! Наряду с другими негативными последствиями, хронический толстокишечный стаз приводит не только к негативным сдвигам, способствуя активации условно-патогенной микрофлоры кишечника, но и к изменениям микрофлоры генитального тракта, что как минимум является фактором риска, а в ряде случаев — и причиной серьезных инфекционных осложнений беременности, родов, послеродового периода.

Не всегда достаточен правильный режим и диета, и нередко приходится прибегать к лекарственной терапии.

Эффективное лечение в большинстве случаев возможно только при использовании слабительных средств.

При выборе слабительного средства основной принцип — безопасность.

В случае применения слабительных средств должны, конечно же, соблюдаться самые высокие стандарты безопасности, обеспечивающие нормальное развитие плода. Требуется с большой осторожностью подходить к выбору слабительного средства во время беременности. Следует также подчеркнуть, что клинические испытания, посвященные изучению безопасности и переносимости слабительного средства при беременности, могут проводиться с участием лишь очень ограниченного числа пациенток этой категории. **Возможность применения традиционных слабительных средств при беременности ограничена.** Для лечения беременных женщин необходимо выбирать средства с мягким, послабляющим эффектом, вызывающим стул, близкий к нормальному.

Раздражающие слабительные (касторовое масло, карловарская соль, препараты сены, бисакодил) могут вызывать рефлекторные сокращения матки. Они взаимодействуют с эпителиальными структурами кишечника и вызывают активную секрецию жидкости в его просвет, одновременно уменьшая всасывание. При длительном приеме возникает постоянная секреторная диарея, что приводит к схваткообразным болям в животе, частому жидкому стулу, потере жидкости и электролитным нарушениям, прежде всего к гипокалиемии.

Противопоказаны слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника, т.к. они могут спровоцировать прерывание беременности и преждевременные роды.

Усиление перистальтики кишечника приводит к поступлению в кровь избытка ацетилхолина, что стимулирует сократительную деятельность матки. Антрохиноны и дериваты дифенилметана действуют на уровне нейронов подслизистого сплетения, вызывают образование оксида азота, который расслабляет гладкие мышцы и ингибирует перистальтику. При длительном применении развиваются дегенеративные изменения энтеральной нервной системы. Предполагается, что слабительные этих групп оказывают также мутагенное действие и обладают генотоксичностью.

Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (пищевые волокна, гидрофильные коллоиды), требуют приема большого количества жидкости, что нарушает водный баланс и приводит к развитию отеков. При объеме жидкости менее 1,5 л/сут они выполняют функцию сорбентов, т.е. поглощают жидкость из кишечника и усиливают запор. Недостаток слабительных этой группы — медленно развивающийся эффект (через 10—20 дней). У некоторых больных с выраженной гипотонией кишки эти ЛС неэффективны.

При запорах во время беременности **ЛС выбора** являются представители группы осмотических слабительных: синтетический дисахарид лактулоза и регулятор стула макрогол, которые оказывают мягкое послабляющее действие и стул, близкий к нормальному:

Лактулоза 15—30 мл 1 р/сут утром во время еды; дозу увеличивают в том случае, если в течение 2 дней приема ЛС не наблюдается улучшения состояния больного; как правило, доза может быть снижена после 2 дней приема в зависимости от потребности больного; поддерживающая доза — 10—25 мл ***или***

Макрогол 1—2 пакетика в сутки за 1 прием (предпочтительно утром), содержимое пакетика предварительно растворить: для 5,9 г в 100 мл воды ($^1/_2$ стакана); максимальная суточная доза — 11, 8 г (2 пакетика по 5,9 г).

Оценка эффективности лечения

Лечение запоров у беременных считается эффективным при нормализации частоты, консистенции стула и исчезновении сопутствующей клинической симптоматики.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Сеннозиды А + В, бисакодил вызывают схваткообразные боли в животе, частый жидкий стул.

Ошибки и необоснованные назначения

Слабительные расслабляющего или размягчающего действия (глицерол, касторовое масло) при беременности не показаны. Слабительные ЛС, увеличивающие объем кишечного содержимого, используют с осторожностью при соблюдении водного баланса.

Прогноз

Запоры у беременных могут привести к появлению анальных трещин, рецидивирующего геморроя, сфинктериту.

Кроме того, возможны осложнения течения беременности, такие как внутриутробное инфицирование, угроза прерывания беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела.





Транзипег — слабительное первичного выбора у беременных

Хронические запоры, возникающие наиболее часто с 17-й до 36-й недели беременности, — одна из самых распространенных гастроэнтерологических проблем беременных. Их частота варьирует от 11 до 50%. Это связано как с высокой частотой запоров в популяции, так и со специфическими нейрогормональными причинами развития этого состояния при беременности: увеличению концентрации прогестерона, снижающего тонус гладкой мускулатуры, и росту матки, повышающей внутрибрюшное давление и косвенно, а иногда и прямо давящей на кишечник.

Запоры при беременности (гестационный запор) не только ухудшают качество жизни, но и могут создать реальную угрозу здоровью матери и будущего ребенка! Наряду с другими негативными последствиями хронический толстокишечный стаз приводит не только к отрицательным сдвигам, способствуя активации условно-патогенной микрофлоры кишечника, но и к изменениям микрофлоры генитального тракта, что как минимум является фактором риска, а в ряде случаев и причиной серьезных инфекционных осложнений беременности, родов, послеродового периода.

Поскольку изменения диеты и двигательной активности (даже при их тщательном выполнении) не всегда дают необходимый результат, требуется назначение слабительного средства, которое должно соответствовать самым высоким критериям безопасности при достаточной эффективности.

Основными требованиями к препарату для лечения запоров у беременных являются:

- отсутствие всасывания;
- отсутствие тератогенных эффектов;
- отсутствие электролитных нарушений;
- отсутствие проникновения через ФПБ;
- отсутствие влияния на тонус миометрия;
- отсутствие метеоризма и абдоминальных болей;
- хорошая переносимость;
- небольшое количество жидкости на прием.

К сожалению, до недавнего времени проблема рациональной терапии толстокишечного стаза была далека от решения. Во многом это было связано с ограничением спектра слабительных средств, разрешенных к применению в акушерстве [2, 3]. Вселяет оптимизм появление нового, современного изоосмотического слабительного препарата **Транзипег** («Байер»), относящегося к группе осмотических слабительных, применение которых безопасно у беременных и женщин в период лактации.

В качестве действующего вещества в нем содержится полиэтиленгликоль (макрогол) с молекулярной массой 3350. Полиэтиленгликоль не всасывается в желудочно-кишечном тракте, не метаболизируется и не разрушается бактериями кишечника. Его терапевтический эффект при запоре связан со способностью удерживать воду, которая разжижает каловые массы и облегчает их эвакуацию, оказывая косвенное воздействие на перистальтику кишечника, при этом не вызывая раздражающего эффекта. Кроме полиэтиленгликоля Транзипег содержит смесь электролитов: натрия сульфат — 568 мг, натрия хлорид — 146 мг, натрия бикарбонат — 168 мг, калия хлорид — 75 мг, что обеспечивает поддержание электролитного баланса организма даже при длительном использовании препарата [4].

Соответствие слабительных требованиям для лечения беременных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Соответствие слабительных требованиям для лечения беременных

Требования к слабительным	Раздражающие	Лактулоза	ПЭГ[1]	Транзипег
Отсутствие:				
всасывания	–	+/–	+	+
тератогенных эффектов	?	+	+	+
электролитных нарушений	–	–	–	+
проникновения через ФПБ[2]	?	+	+	+
влияния на тонус миометрия	–+	+	+	+
метеоризма и абдоминальных болей	–	–	+	+
Хорошая переносимость	–	–	+	+
Небольшое количество жидкости на прием	+	+	–	+

«+» — соответствует;
«+/–» — соответствует частично,
«–» — не соответствует,
«?» — данные противоречивы.
[1] ПЭГ — полиэтиленгликоль.
[2] ФПБ — фетоплацентарный барьер

Таким образом, Транзипег полностью соответствует всем требованиям, которые акушеры-гинекологи предъявляют к слабительным, пригодным для терапии запоров у беременных.

Анализ стоимости суточной дозы Транзипега также обнаруживает его явное преимущество при сравнении близких по типу действия препаратов.

Фармакоэкономика некоторых слабительных представлены в **таблице 2**.

Н.М. Подзолкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РМАПО, С.В. Назарова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии РМАПО, изучили клиническую эффективность Транзипега у беременных с функциональными и гестационными запорами и его влияние на биоценоз толстой кишки и генитального тракта у 70 беременных в срок 32–36 недель, с функциональным или гестационным типом запора. Нарушение толстокишечного транзита определялось на основании Римских критериев II.

Таблица 2. Фармакоэкономика некоторых слабительных

Препарат	Цена упаковки (руб.)	Цена суточной дозы (руб.)
Дюфалак (200 мл)	200	45
Транзипег (5,9 x 10)	155	15 (!)
Форлакс (10 x 10)	130	26–52

У 40 (57,1%) беременных комплексное лечение было дополнено слабительным препаратом Транзипег в дозе 5,9 г/сут, курс 10 дней. Группа контроля — 15 здоровых женщин в III триместре беременности.

Применение Транзипега в III триместре беременности позволило в 95% наблюдений устранить клинические симптомы толстокишечного стаза при гестационном и при функциональном типе запора. Препарат действовал мягко, побочных эффектов и непереносимости не было.

Устранение толстокишечного стаза при помощи слабительного препарата Транзипег благоприятно отражается как на микрофлоре толстого кишечника, так и на биоценозе цервикального канала беременной.

Таким образом, высокая безопасность, эффективность и фармакоэкономические показатели позволяют считать слабительное Транзипег препаратом первичного выбора для беременных, страдающих толстокишечным стазом.





Транзипег®
оптимальный выбор
для лечения запора
при беременности
• Не всасывается и не метаболизируется в организме
• Не обладает тератогенными и токсическими эффектами
• Не влияет на тонус миометрия
• Прекрасно переносится
• Не требует приема большого количества жидкости
• Благодаря наличию специальной смеси электролитов предотвращает их потерю даже при длительном использовании
Транзипег
Слабительное средство
5,9
П № 015894/01 от 13.08.2004
Bayer HealthCare
Дополнительная информация в компании ОНИКС ФАРМ:
г. Москва 129010, Грохольский пер., дом 13, стр. 2.
Тел: (095) 234-2737, факс: (095) 234-2070.

Литература

1. *Attar, Lümann M., Ferguson A., et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation GUT 1999; 44: 226—230.*
2. *Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. В кн. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения. М., 2002; с. 3.*
3. *Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Клиническая лабораторная диагностика. 2003; 2: 25—32.*
4. *Paille F., et al. An open six-month study of the safety of Transipeg for treating constipation in community medicine. J. Clin. Res. 1999; 2: 65—76.*
5. *Chaussade, Minic M., et al. J. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Jan. 2003.*

12—1702

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Указатель описаний ЛС

Метоклопрамид

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — смещение абдоминального отдела пищевода, части или всего желудка через расширенное отверстие из брюшной полости в грудную.

Эпидемиология

Заболевание занимает 2—3-е место среди других болезней органов пищеварения.

В 99,3% случаев встречаются аксиальные грыжи. У 21% женщин они развиваются во время беременности, причем чаще у многорождящих в возрасте старше 30 лет.

Классификация

Различают **рефлюкс-эзофагит** (повреждение слизистой оболочки пищевода, видимое при эндоскопии) и **гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь без эзофагита** (синоним: эндоскопически неактивная рефлюксная болезнь или неэрозивная рефлюксная болезнь).

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы принято подразделять на 3 основные типа:
- аксиальные (скользящие);
- параэзофагеальные;
- врожденный короткий пищевод с грудным расположением желудка.

Этиология и патогенез

У беременных в связи с рефлюксом активного желудочного сока в пищевод из-за недостаточности кардии, которая в большинстве случаев встречается при аксиальных грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, развивается так называемый рефлюкс-эзофагит. По сути, он представляет собой асептический ожог пищевода кислотой желудочного сока.

Клинические признаки и симптомы

Клинически гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь проявляется изжогой (при физическом напряжении, наклонах, в положении лежа, после еды) и срыгиванием кислого содержимого. При формировании пептической стриктуры пищевода, как правило, возникает дисфагия (ощущение затруднения или препятствия прохождения пищи по пищеводу).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

См. подглаву «Изжога».

Дифференциальный диагноз

Рефлюкс-эзофагит необходимо дифференцировать с острыми эзофагитами, возникающими из-за раздражения слизистой оболочки пищевода горячей пищей и питьем, химическими веществами, острыми фарингитами и гастритами, функциональной диспепсией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Клинические рекомендации

Проводят консервативное лечение, направленное на уменьшение желудочно-пищеводного рефлюкса, ликвидацию воспалительных изменений слизистой пищевода, устранение сопутствующей дискинезии.

Необходимо соблюдение диеты, правильное положение во время сна, устранение метеоризма и запоров.

При медикаментозной терапии **рефлюкс-эзофагита при грыже пищеводного отверстия диафрагмы** чаще всего используют антациды, вяжущие и обволакивающие ЛС.

Во время беременности допустимо применение невсасывающихся антацидов, обволакивающих и вяжущих ЛС растительного происхождения (отвары зверобоя, ольхи, ромашки, крахмал). Хороший результат достигается при назначении вяжущих ЛС в комбинации с антацидами.

Для ликвидации сопутствующих дискинезий, нормализации тонуса назначают метоклопрамид:

Метоклопрамид внутрь 10 мг 2—3 р/сут, 10—14 сут.

В случае развития гипохромной анемии ЛС необходимо вводить парентерально, чтобы не раздражать слизистую оболочку пищевода и желудка.

Оценка эффективности лечения

См. подглаву «Изжога».

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. подглаву «Изжога».

Ошибки и необоснованные назначения

Нежелательно применение спазмолитиков (папаверин, дротаверин) или холинолитиков (платифиллин, метоциния йодид) у беременных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, т.к. они расслабляют нижний пищеводный сфинктер, способствуя его недостаточности.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Хронический гастрит

Указатель описаний ЛС

Антагонисты дофаминовых рецепторов
Метоклопрамид

Спазмолитические ЛС
Дротаверин
Папаверин

Хронический гастрит — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка со структурной перестройкой ее и нарушением секреторной, моторной и частично инкреторной функций желудка.

Эпидемиология

Хронический гастрит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. Хроническим гастритом страдают около 50—80% всего взрослого населения, с возрастом заболеваемость увеличивается.

Классификация

Выделяют **2 типа гастрита**:
- тип А (неатрофический, гиперсекреторный);
- тип В (атрофический).

Для типа А характерно преимущественное поражение в области дна желудка. Тип В поражает в основном антральный отдел и встречается в 4 раза чаще типа А, чаще у молодых и в 100% случаев обнаруживается при язвенной болезни.

Этиология и патогенез

В основе развития гастрита типа А лежит аутоиммунный механизм, снижение выработки соляной кислоты.

К факторам, способствующим типу В, относятся заброс содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок, курение, употребление острой пищи, алкоголя, прием некоторых ЛС.

Важное место в развитии хронического гастрита принадлежит инфицированию *Helicobacter pylori*, этиологическая роль которого доказана и общепризнана.

Клинические признаки и симптомы

Хронический гастрит может сопровождаться диспепсическим и/или болевым синдромом.

Иногда заболевание протекает латентно. Часто оно характеризуется ощущением тяжести в надчревной области после еды, чувством переедания, переполнения желудка.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Эзофагогастродуоденоскопия является золотым стандартом в диагностике хронического гастрита.

Диагноз «гастрит» может считаться правомочным при оценке биоптатов желудка, которые берутся из различных отделов желудка, т.е. морфологическом подтверждении диагноза. Гиперемия слизистой желудка является субъективным признаком и лишь косвенным образом свидетельствует о наличии гастрита.

Также проводят различные диагностические тесты для выявления *Helicobacter pylori*, которые подразделяются на инвазивные (биопсия, уреазный тест, посев биоптата) и неинвазивные (серологические методы, дыхательный тест, ПЦР-диагностика).

Дифференциальный диагноз

Хронический гастрит необходимо дифференцировать с функциональной диспепсией, язвенной болезнью, доброкачественными и злокачественными опухолями желудка.

Клинические рекомендации

Лечение при хроническом гастрите проводят комплексное, дифференцированное и строго индивидуальное.

Необходимо соблюдение режима, диеты, употребление минеральных вод.

При хроническом гастрите с секреторной недостаточностью (атрофическом гастрите) назначают спазмолитические ЛС (папаверин, дротаверин), метоклопрамид, седативные ЛС (отвары корня валерианы, травы пустырника). Показаны настои из лечебных трав (семя укропа, мята перечная, цветки ромашки, тысячелистник).

Лечение беременных, страдающих **хроническим гастритом с сохраненной или повышенной секреторной функцией**, проводится так же, как и больных язвенной болезнью.

При выраженной секреторной недостаточности проводят восполнение дефицита соляной кислоты и пепсина (бетаин/пепсин, сычужные ферменты).

При эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки традиционно применяют невсасывающиеся антациды. При применении данных ЛС болевой синдром обычно купируется за 2—6 суток.

Вопрос об эрадикации *Helicobacter pylori* следует по возможности отложить до окончания сроков беременности.

Оценка эффективности лечения

Одним из основных критериев эффективности лечения является купирование клинической симптоматики.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. подглаву «Изжога».

Ошибки и необоснованные назначения

См. подглаву «Изжога».

Прогноз

Общее состояние плода при наличии у матери неосложненного хронического гастрита страдает мало. Прогноз благоприятный.

Язвенная болезнь

Указатель описаний ЛС

Антагонисты дофаминовых рецепторов
Метоклопрамид

Антацидные ЛС
Алгедрат/магния гидроксид

М-холиноблокаторы
Метоциния йодид

Ферментные ЛС
Панкреатин
Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза

Язвенная болезнь (ЯБ) — хроническое, циклически протекающее заболевание с разнообразной клинической картиной и изъязвлением слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки в период обострения.

Эпидемиология

Предполагается, что 8—10% населения страдают ЯБ. Среди больных ЯБ женщин встречается в 4—10 раз меньше. Обострение ЯБ чаще наблюдается в I либо в III триместре за 2—4 недели до родов или в раннем послеродовом периоде.

Классификация

Различают **ЯБ желудка** и **ЯБ двенадцатиперстной кишки**.

Этиология и патогенез

ЯБ возникает в результате нарушения равновесия между агрессивными (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты) и защитными (секреция слизи, выработка простагландинов, адекватное кровоснабжение) механизмами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Важнейшую роль в развитии ЯБ играет *Helicobacter pylori*.

Беременность благоприятно влияет на течение ЯБ: в большинстве случаев наблюдается ремиссия заболевания. Этому способствуют изменения секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка, улучшение кровоснабжения и активизация процессов пролиферации в слизистой оболочке, обусловленные изменением уровня половых (эстрогены, прогестерон) и гастроинтестинальных (гастрин, ВИП, бомбезин, мотилин, соматостатин) гормонов, простагландинов, эндорфинов, других биологически активных веществ. Некоторые исследователи склонны объяснять благоприятное течение ЯБ в гестационном периоде простым соблюдением диеты, регулярным питанием, отказом от вредных привычек.

Клинические признаки и симптомы

Болевой симптом является ведущим в клинике заболевания. При локализации язвы в проксимальных отделах желудка характерны ранние боли (через 30—60 мин после еды). Поздние боли (через 1—1,5 ч после еды), ночные, «голодные» боли более характерны для ЯБ двенадцатиперстной кишки. На высоте болей может возникнуть рвота кислым содержимым. Боли, как правило, проходят после еды, приема антацидных ЛС, блокаторов H_2-рецепторов.

Неспецифические проявления ЯБ включают тошноту, изжогу, отрыжку.

Для ЯБ типичны сезонные обострения.

Иногда ЯБ может протекать бессимптомно.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В типичном случае характерная клиническая картина не вызывает затруднений в постановке диагноза.

Показатели общего и биохимического анализа крови остаются в норме, при обострении нередко наблюдается положительная реакция кала на скрытую кровь.

Диагноз ЯБ окончательно устанавливается на основании эзофагогастродуоденоскопии. При обострении обнаруживают язву слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, в фазу ремиссии — рубцово-язвенную деформацию.

Обязательным является взятие биопсии слизистой и проведение исследований на *Helicobacter pylori* (*см. подглаву «Хронический гастрит»*).

Дифференциальный диагноз

ЯБ необходимо дифференцировать с функциональной диспепсией, хроническим гастритом и дуоденитом, рефлюкс-эзофагитом, синдромом Золлингера—Эллисона, доброкачественными и злокачественными опухолями желудка и двенадцатиперстной кишки.

Клинические рекомендации

Медикаментозную терапию проводят только **во время обострения заболевания**, подтвержденного клинически и лабораторно-инструментальными методами (кроме рентгенологического). Она показана также при отсутствии эффекта от соблюдения режима питания, диеты, включения «пищевых» антацидов, при развитии осложнений. Необходимо учитывать возможное вредное влияние ЛС на состояние плода и тонус миометрия.

Лечение комплексное и строго индивидуальное. Необходимо соблюдение режима, диеты, употребление минеральных вод. Однако следует помнить, что минеральные воды не используют во второй половине беременности при развитии симптомов позднего токсикоза, когда необходимо ограничение потребления жидкости.

При отсутствии эффекта от соблюдения строгого режима питания, диеты назначают невсасывающиеся, нерастворимые антациды. Они реализуют свое действие посредством двух основных механизмов — нейтрализации и адсорбции продуцируемой желудком соляной кислоты. Благодаря отсутствию всасывания именно эти ЛС наиболее подходят для беременных:

Алгедрат/магния гидроксид внутрь за 60 мин до еды 15 мл 3 р/сут и 4-й раз на ночь, 14 сут.

Также эффективен прием обволакивающих и вяжущих ЛС (лучше растительного происхождения) — отвары ромашки, зверобоя, тысячелистника.

При выраженном болевом синдроме назначают спазмолитики (папаверин, дротаверин), из холинолитиков допустим прием метоциния йодида:

Метоциния йодид, 0,1% р-р, п/к 0,5 мл 1 р/сут, 5 сут.

Пациенткам с обострением ЯБ и рвотой беременных дополнительно назначают метоклопрамид:

Метоклопрамид внутрь 10 мг 2 р/сут, 10–14 сут.

При метеоризме, явлениях кишечной диспепсии дополнительно рекомендуется прием ферментных ЛС:

Панкреатин внутрь во время еды 10 000—20 000 ЕД 3 р/сут, до клинического улучшения ***или***
Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза внутрь во время еды 1 драже 3 р/сут, до клинического улучшения.

В гастроэнтерологической практике для лечения ЯБ широкое применение нашли ЛС из группы антагонистов H_2-рецепторов и ингибиторов протонной помпы, однако следует по возможности избегать назначения их беременным в виду малой изученности их действия на плод. По мнению Х. Кьюмерле и К. Брендел, «в случае необходимости проведения лекарственной терапии следует использовать те ЛС, которые широко применялись во время беременности в течение многих лет, предпочитая их более новым препаратам».

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения являются уменьшение жалоб, отрицательная реакция при исследовании кала на скрытую кровь, рубцевание язвы при эндоскопическом контроле.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Редко при лечении **антацидными ЛС** возможно появление запоров, тошноты, рвоты, изменение вкусовых ощущений.

При приеме **ферментных ЛС** возможны аллергические реакции (гиперемия кожи, чихание, слезотечение), диарея, тошнота, абдоминальные боли (в т.ч. кишечная колика), гиперурикемия, гиперурикозурия.

Ошибки и необоснованные назначения

Нельзя проводить антихеликобактерную терапию без подтверждения наличия инфекции *Helicobacter pylori*.

Беременным не следует назначать атропин и висмутсодержащие ЛС.

Прогноз

В большинстве случаев отмечается доброкачественное течение ЯБ при беременности, хотя в 25% случаев возможно развитие обострения. Общее состояние плода при неосложненной ЯБ у матери страдает мало. Практически во всех случаях через 3—5 суток от начала лечения удается добиться исчезновения болей, а через 2—3 недели стационарного лечения — хорошего результата. Всем беременным, перенесшим обострение ЯБ, за 2—3 недели до родов необходимо проводить профилактический курс лечения. Особое внимание необходимо уделить послеродовому периоду, когда риск обострения ЯБ повышается.

Осложнения ЯБ, такие как перфорация или кровотечение, чрезвычайно опасны для жизни матери и будущего ребенка, если не распознаны вовремя. Частота хирургических осложнений ЯБ у беременных составляет 1—4 на 10 000, при этом материнская смертность достигает 16%, а перинатальная — 10%.

Заболевания желчевыделительной системы

Указатель описаний ЛС

Антагонисты дофаминовых рецепторов
Метоклопрамид

Антибактериальные ЛС
Оксациллин

Желчегонные ЛС
Бессмертника песчаного цветки[1]
Сорбитол
Шиповника плодов экстракт[2]

Заболевания желчевыводящих путей, такие как хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, занимают одно из ведущих мест среди болезней органов пищеварения.

Хронический (бескаменный) холецистит — хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с наличием воспалительных изменений в стенке желчного пузыря.

Дискинезия желчевыводящих путей (ЖВП) — заболевание, в основе которого лежат нарушения моторики желчного пузыря и ЖВП без признаков их органического поражения.

Желчнокаменная болезнь (холелитиаз) — заболевание, характеризующееся образованием желчных камней в печени, желчных протоках или желчном пузыре, чаще в последнем.

Эпидемиология

Особенно часто заболевания желчевыделительной системы встречаются в молодом возрасте, у женщин в 4—7 раз чаще, чем у мужчин. Хронические заболевания печени и ЖВП встречаются у 3% беременных.

Холецистит (бескаменный) встречается во время беременности редко (0,3%), т.к. прогестерон расслабляет гладкую мускулатуру желчного пузыря и ЖВП.

Гипомоторная дискинезия примерно у трети женщин встречается в I триместре, $^{2}/_{3}$ — во II и в III триместрах.

Частота холецистэктомии при беременности составляет около 0,1—0,3%.

Классификация

В **желчнокаменной болезни** по клиническому течению различают бессимптомные конкременты желчного пузыря, симптоматически неосложненное и осложненное течение заболевания.

Дискинезию ЖВП разделяют на гипермоторную и гипомоторную.

Этиология и патогенез

Обострению хронического холецистита способствует гиперхолестеринемия, развивающаяся во время бере-

[1] ЛС, зарегистрированные в РФ: Аренарин, Фламин.
[2] ЛС, зарегистрированные в РФ: Холос, Холосас.

менности. Существенную роль играет и инфекция. Возбудители — чаще стафилококк и кишечная палочка.

В основе дискинезии ЖВП лежат нарушения моторики желчного пузыря и ЖВП без признаков их органического поражения. При беременности эти нарушения встречаются особенно часто.

Клинические признаки и симптомы

Основным в клинике **хронического холецистита** является болевой синдром. Боль локализуется в правом подреберье, реже в эпигастральной области, иррадиирует в правую лопатку, ключицу, плечо, реже — в левое подреберье. Возникновение боли и ее усиление обычно связаны с нарушением диеты (употребление жирных и жареных блюд, яиц), физической нагрузкой, стрессом, переохлаждением, сопутствующей инфекцией. Болевой синдром обычно сопровождается диспепсическим синдромом (отрыжка горечью, тошнота, рвота, чувство распирания в животе, вздутие кишечника, нарушение стула). При затруднении оттока слизи из-за скопления слизи, эпителия или паразитов в общем желчном протоке может наблюдаться желтушная окраска кожных покровов. В фазе обострения возможно повышение температуры. При пальпации определяют болезненность в правом подреберье, положительные болевые симптомы холецистита.

Гипермоторная дискинезия также характеризуется периодически возникающими приступообразными болями в правом подреберье и правой половине живота вследствие внезапного повышения давления в желчном пузыре, обычно после погрешностей в диете. Боли возникают через час и более после еды. Иногда приступы сопровождаются тошнотой, рвотой, запорами. Болевые симптомы, характерные для холецистита, выражены нерезко или отсутствуют. Температура тела не повышается.

Для **гипомоторной дискинезии** характерны постоянные тупые ноющие боли в правом подреберье без четкой иррадиации. Больные часто жалуются на снижение аппетита, отрыжку воздухом, тошноту, горечь во рту, вздутие живота.

Желчнокаменная болезнь может протекать бессимптомно или же клинически проявляться желчной коликой либо хроническим калькулезным холециститом, симптомы которого идентичны таковым при хроническом бескаменном холецистите.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основной метод диагностики патологии ЖВП является УЗИ.

Также проводят клинический анализ крови (определяют число лейкоцитов и СОЭ для оценки наличия воспалительного процесса), биохимический анализ крови (определяют уровень общего и свободного билирубина, печеночных ферментов).

Рентгенологические методы исследования при беременности не применяют.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику заболеваний желчного пузыря и ЖВП проводят друг с другом и другими заболеваниями ЖКТ, такими как ЯБ двенадцатиперстной кишки, хроническим дуоденитом, заболеваниями поджелудочной железы, острым аппендицитом.

При беременности дифференциальную диагностику проводят также с пиелонефритом, мочекаменной болезнью, при наличии желтухи — с вирусным гепатитом, гестозами.

Клинические рекомендации

Принципы лечения такие же, как и вне беременности.

Необходимо соблюдение диеты. При хроническом холецистите диета должна способствовать предупреждению застоя желчи в желчном пузыре, уменьшению

воспалительных явлений. Питание дробное, 5—6 р/сут. При сопутствующей гипомотроной дискинезии предпочтительны «холецистокинетические» продукты, богатые липотропными веществами. При гипермоторной форме рекомендуют минеральные воды с их уменьшением во второй половине беременности.

Возможен прием **антибактериальных ЛС**, таких как олеандомицин, ампициллин и оксациллин:

Оксациллин внутрь 0,25 г 4 р/сут, 5—6 сут.

Всем без исключения беременным назначают желчегонные ЛС. Так как чаще превалирует гипомоторная дискинезия, наиболее показаны **холецистокинетики**. Они обладают и послабляющим эффектом:

Сорбитол, 10—15% р-р, внутрь за 30 мин до еды 50—70 мл 2—3 р/сут, длительно.

Беременным лучше назначать **растительные препарата**: цветки бессмертника песчаного, кукурузные рыльца, лист мяты перечной, семена укропа, плоды шиповника, корень барбариса, которые обладают смешанным (холеретическим и холецистокинетическим) действием, отдельно или в смеси 1:1. Отвар готовят из расчета 1 ст. л. измельченного сырья на 1 стакан кипятка. Далее по $^1/_3$ стакана в теплом виде за 30 мин до еды 3—4 р/сут. Особенно во второй половине беременности удобно принимать бессмертника песчаного цветки:

Бессмертника песчаного цветки внутрь за 30 мин до еды 50—100 мг 3 р/сут, 3—4 нед.

В качестве желчегонного ЛС можно использовать препарата шиповника (сироп из сгущенного водного экстракта плодов шиповника и сахара). Перед употреблением его можно растворить в половине стакана теплой воды:

Шиповника плодов экстракт внутрь за 30 мин до еды 1—2 ст. л. 3 р/сут, длительно.

Возможны и лечебные дуоденальные зондирования, особенно при необходимости ограничить жидкость, или слепые тюбажи с растительными маслами 30—40 мл, карловарской солью или солью Барбара — 1 ч.л. на 1 стакан воды. При проведении тюбажа грелку ставить не следует.

При выраженном болевом синдроме показаны спазмолитики и анальгетики (дротаверин, папаверин, метамизол натрий в обычных дозах).

Метоклопрамид **нормализует моторику пузыря у беременных независимо от вида дискинезии**, в т.ч. и при рвоте беременных:

Метоклопрамид внутрь 10 мг 2 р/сут, 10—14 сут.

Гипермоторная форма дискинезии ЖВП лечится диетой с ограничением холецистокинетических продуктов, приемом спазмолитиков, теплых минеральных вод низкой минерализации с их уменьшением во второй половине беременности.

При гипомотроной дискинезии предпочтительны «холецистокинетические» продукты, богатые липотропными веществами. Необходимы желчегонные холецистокинетики, умеренный прием растительных стимуляторов (экстракт элеутерококка, пантокрин, женьшень).

Цель консервативного лечения при **желчнокаменной болезни** — уменьшить воспалительный процесс, улучшить отток желчи и моторную функцию пузыря и протоков. Во многом это сходно с лечением хронического холецистита (лечебное питание, желчегонные, спазмолитики, анальгетики). Прием ЛС из группы холецистокинетиков резко ограничен.

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения являются уменьшение болевого синдрома, нивелирование явлений диспепсии, купирование воспаления.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При приеме **метоклопрамида** возможно возникновение сонливости, утомляемости, тревожности, растерянности, головной боли, шума в ушах. Со стороны пищеварительной системы: запор или диарея, редко — сухость во рту.

Прием **сорбитола** может сопровождаться слабостью, тошнотой, головокружением, метеоризмом, диареей.

Ошибки и необоснованные назначения

При гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей и спазмолитики, и холеретики не показаны, т.к. их применение может усилить гипотонию у беременных.

Прогноз

При неосложненном холецистите прогноз для матери и плода в целом удовлетворительный.

Заболевания поджелудочной железы

Панкреатит — полиэтиологичное заболевание с воспалительно-деструктивными изменениями поджелудочной железы.

Эпидемиология

Острый панкреатит встречается редко, его частота составляет около 1:4000. Во время беременности острый панкреатит может возникнуть на любом сроке, но чаще во второй половине беременности.

Обострение **хронического панкреатита** возникает примерно у $^1/_3$ беременных. В I триместре часто совпадает с ранним токсикозом.

Классификация

Различают **острый** и **хронический** панкреатит.

Этиология и патогенез

Развитию панкреатита способствуют не только механические нарушения, препятствующие оттоку панкреатического сока, но и гормональные изменения, свойственные беременности. Фоном для развития панкреатита являются инфекционные заболевания, интоксикации, стрессовые ситуации, заболевания печени и ЖКТ, холециститы, ОПГ-гестозы.

Клинические признаки и симптомы

При остром панкреатите беременные жалуются на появление болей в эпигастральной и околопупочной областях, в 50% случаев иррадиирующих в спину, ухудшение общего состояния, плохой аппетит, бессонницу. В 75% случаев возникают тошнота и рвота. Со временем рвота может приобретать мучительный, неукротимый характер. Повышается температура тела. Появляется вздутие живота, большей частью по ходу поперечной ободочной кишки.

У 40% больных появляется желтушность кожных покровов и склер. Иногда отмечаются неврологические симптомы, головная боль, спутанность сознания. Язык становится сухим, с налетом. На коже могут по-

явиться высыпания, кровоизлияния, васкулиты. Пульс урежается, АД снижается.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При остром панкреатите, как и при обострении хронического панкреатита, при пальпации живота отмечается зона болезненности в эпигастральной области в проекции поджелудочной железы и резистентность передней брюшной стенки, наиболее выраженные в верхнем отделе, также возможно появление мышечной защиты.

Помогают в диагностике панкреатита лабораторные исследования. В клиническом анализе крови при остром панкреатите выявляется высокий лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышается гематокрит. При хроническом панкреатите показатели клинического анализа крови могут оставаться нормальными. Данные лабораторных исследований сопоставляют с результатами клинического наблюдения за беременными.

О тяжести заболевания может свидетельствовать развитие гипергликемии и гипокальциемии.

Наибольшее диагностическое значение имеет определение активности амилазы и липазы в крови и моче. Повышение уровней амилазы и липазы сыворотки крови при остром панкреатите происходит в первые сутки и сохраняется в течение 3—7 суток. Исследование липазы технически более сложное, чем определение суммарной амилазы, но обладает более высокой чувствительностью и специфичностью. Однако необходимо учитывать, что при беременности уровень амилазы крови может быть повышен и в отсутствии патологии поджелудочной железы. При хроническом панкреатите повышение уровня ферментов в крови или моче наблюдается редко.

Для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы проводят копрологическое исследование.

Обязательным является проведение УЗИ поджелудочной железы. При остром панкреатите с помощью УЗИ можно обнаружить признаки отека поджелудочной железы, скопление жидкости, а также желчные конкременты, расширение общего печеночного протока вследствие нарушения оттока желчи. УЗИ при хроническом панкреатите позволяет оценить размеры поджелудочной железы, расширение и неровность контура, псевдокисты.

Дифференциальный диагноз

Повышение амилазы крови наблюдается не только при панкреатите, но и при нормально протекающей беременности, почечной недостаточности, паротите, заболеваниях ЖВП, перфорации язвы.

Диагностика острого панкреатита у беременных представляется трудной. Необходимо дифференцировать острый панкреатит от преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, мочекаменной болезни, острого холецистита.

Клинические рекомендации

Лечение проводят только в условиях хирургического стационара.

Лечение **острого панкреатита** начинают с исключения питья и питания, эвакуации желудочного содержимого (через нос тонким зондом), назначают спазмолитики и анальгетики.

Для восстановления водно-электролитного баланса под контролем содержания в плазме крови натрия, калия, кальция, хлора вводят полиионные растворы (0,9% раствор хлорида натрия, натрия хлорид/кальция хлорид/калия хлорид и др.).

Для борьбы с интоксикацией используют поливидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат, кокарбоксилазу, аскорбиновую кислоту с 10% или 20% раствором декстрозы (под контролем содержания глюкозы в крови). Под контролем pH крови вводят 4% раствор натрия бикарбоната. Для снятия отека поджелудочной железы используют 1% раствор калия хлорида. Для улучшения микроциркуля-

ции используют декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000.

Инфузионная терапия проводится под контролем гематокрита, суточного (почасового) диуреза с учетом потери жидкости с рвотой и дыханием. Через каждые 3 ч измеряется АД и температура; при температуре свыше 38° С вводят жаропонижающие ЛС: метамизол натрий, парацетамол. Назначают введение магния сульфата путем в/в капельного вливания.

Для борьбы с инфекцией беременным назначают антибиотики пенициллинового ряда и его синтетические аналоги (ампициллин). При тяжелом панкреонекрозе назначают антибиотики широкого спектра действия: цефазолин, карбенициллин.

Учитывая тяжесть состояния больных, назначают комплекс витаминов, белковые ЛС. Вводят ингибиторы ферментов поджелудочной железы.

Для снятия отека поджелудочной железы назначают диуретики (кроме тиазидных).

Лечение **обострения хронического панкреатита** такое же, как и острого панкреатита. Первые 3 суток соблюдают режим голода и жажды. Далее диета. В связи с истощением внешнесекреторной функции поджелудочной железы при нарушении пищеварения показаны ферментные ЛС, принимаемые во время еды в обычных дозах.

Оценка эффективности лечения

Показателями эффективности лечения являются уменьшение болей, снижение температуры, нормализация лабораторных показателей, прежде всего ферментов поджелудочной железы.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты при лечении **ингибиторами фибринолиза** наблюдаются сравнительно редко и в основном при в/в введении ЛС. К ним относятся головная боль, сонливость, головокружение, шум в ушах, слабость, диспепсия.

Ошибки и необоснованные назначения

Широко распространено использование при хроническом панкреатите ингибиторов протеаз. Тем не менее в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях показана неэффективность этих ЛС.

При панкреатите нельзя назначать тиазидные диуретики.

Прогноз

При остром серозном панкреатите возможен благоприятный исход, при остальных формах высок процент перинатальной и материнской смертности (до 40%), что выше, чем у не беременных.

Хронический панкреатит не является противопоказанием для беременности.

Геморрой

Геморрой — варикозное расширение вен в области заднего прохода.

Эпидемиология

По данным различных авторов, распространенность геморроя среди взрослого населения колеблется от 11 до 24%. При беременности геморрой беспокоит каждую 3-ю женщину.

Классификация

Различают **наружный** и **внутренний** геморрой.

Под наружным геморроем понимают расширение вен наружного прямокишечного сплетения, лежащего под кожей вокруг заднего прохода.

При внутреннем геморрое в процесс вовлекаются вены внутреннего прямокишечного сплетения, лежащего под слизистой оболочкой самого дистального отдела прямой кишки.

Этиология и патогенез

Появление геморроя является результатом нарушенной гемодинамики и воспаления в сосудах геморроидальных сплетений, что часто сопровождается тромбозом, варикозным расширением и склерозом вен, кровотечением.

Проявление или обострение геморроя у женщин происходит главным образом во время беременности и при родах, что связано с застоем крови из-за повышенного внутрибрюшного давления. Провоцирующим фактором являются запоры, нередко возникающие в гестационный период вследствие гипотонического состояния прямой кишки.

Клинические признаки и симптомы

Типичный симптомокомплекс хронического течения геморроя складывается из болей в области заднего прохода, возникающих во время и после дефекации, небольших интермиттирующих кровотечений (связанных, как правило, с дефекацией), выпадения внутренних геморроидальных узлов. Довольно часто эти

признаки сочетаются с анальным зудом или чувством жжения, мокнутия, саднения в области заднего прохода.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Геморроидальные узлы можно выявить при осмотре анальной зоны и пальцевом исследовании прямой кишки.

Дифференциальный диагноз

Геморрой необходимо дифференцировать с опухолями прямой кишки, а также воспалительными заболеваниями или дивертикулезом толстой кишки.

Клинические рекомендации

Необходимым условием лечения являются регуляция опорожнения кишечника, ликвидация запоров, осуществление дефекации без усилий. После каждого опорожнения необходимо промывать область заднего прохода прохладной водой.

Консервативное лечение включает мазевые аппликации и свечи, содержащие анестетики. Назначают трибенозид с лидокаином. Трибенозид уменьшает проницаемость капилляров и улучшает сосудистый тонус. Лидокаин оказывает местноанестезирующее действие. ЛС вызывает быстрое облегчение неприятных симптомов, вызванных геморроем (боль, зуд, натяжение кожи). Оказывает местное противовоспалительное, вазоконстрикторное, анестезирующее действие.

В момент обострения назначают примочки с алюминия ацетатом, нитрофуралом, применяют мази (фенилбутазон, мазь, содержащую гепарин натрий, бензокаин и бензоникотиновую кислоту, рутозид, гель троксерутина).

Оценка эффективности лечения

Лечение является эффективным при купировании основных симптомов заболевания.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **трибенозида** возможно возникновение жжения, усиление перистальтики кишечника.

Ошибки и необоснованные назначения

Трибенозид в I триместре беременности назначать не рекомендуется.

Оперативное лечение беременным, как правило, не проводится.

Прогноз

Наличие геморроя не принимается во внимание при выборе метода родоразрешения, но учитывается в тактике ведения беременности и послеродового периода.

Литература

1. *Акушерство. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2000; 1046 с.*
2. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003; 1046 с.*

Глава 24. Заболевания щитовидной железы и беременность

Щитовидная железа (ЩЖ) вырабатывает два гормона: биологически более активный трийодтиронин (T_3, или лиотиронин) и менее активный тироксин (T_4, или левотироксин). Ежедневно из ЩЖ в кровоток поступает примерно 90 мкг T_4 и 10 мкг T_3. При дефиците йода T_3 выделяется в повышенном количестве.

Оба гормона находятся в крови в основном в связанном с тироксинсвязывающим глобулином состоянии. В свободном виде в крови содержится всего 0,03—0,05% T_4 и 0,15—0,3% T_3. Связанная и свободная фракции тиреоидных гормонов вместе составляют общую фракцию T_4 и общую фракцию T_3.

Роль гормонов ЩЖ в период становления и функционирования репродуктивной системы чрезвычайно велика. Тиреоидные гормоны влияют на синтез белка и рост клеток, стимулируют синтез РНК в ядре, активируют тканевое дыхание. Гормоны имеют большое значение для развития плода, роста и дифференциации тканей, влияя на все виды обмена веществ. Усиливая процессы метаболизма, тиреоидные гормоны повышают потребность в различных ферментах и, соответственно, в необходимых для их синтеза витаминах.

Тиреоидные гормоны влияют на половые железы, тормозя фолликулостимулирующую и повышая лютеинизирующую функцию гипофиза, увеличивают чувствительность яичников к гонадотропным гормонам и эндометрия к эстрогенам. В пубертатный период тиреоидные гормоны активно влияют на организм, стимулируя совместно с половыми стероидами окончательное завершение физической, половой и психической дифференцировки и способствуя установлению в женском организме нормального двухфазного менструального цикла. При избытке (тиреотоксикоз) и недостатке (гипотиреоз) тиреоидных гормонов нарушается менструальный цикл (олигоменорея, аменорея).

Во время беременности происходят следующие **физиологические изменения функционирования ЩЖ**:

- **гиперстимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином** вызывает:
  - — снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в первой половине беременности;
  - — увеличение продукции тиреоидных гормонов ЩЖ;
- **увеличение продукции тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени** вызывает:
  - — повышение уровня общих T_4 и T_3;
  - — уровни свободных T_4 и T_3 не изменяются;

- **усиление экскреции йода с мочой, трансплацентарный перенос йода и дейодирование тиреоидных гормонов плацентой** вызывает:
  — повышение потребности беременной в йоде;
  — дополнительную косвенную стимуляцию ЩЖ.

В последние годы заболеваниям ЩЖ во время беременности придается все большее значение. Возникающие функциональные изменения ЩЖ (гипо- и гипертиреоз) неблагоприятно влияют на течение беременности. Тиреоидные гормоны матери в большой степени влияют на эмбриогенез, нормальное развитие плода, оказывают непосредственное действие на рост и процессы оссификации, на формирование ЦНС, что коренным образом определяет состояние физического и психического здоровья потомства.

Неадекватное лечение гипотиреоза у матери может привести к различного рода осложнениям: анемии, гестозу, отслойке плаценты, послеродовым кровотечениям и нарушениям функции сердечно-сосудистой системы у матери и тяжелому поражению ЦНС и других систем органов у плода.

При тиреотоксикозе во время беременности имеется риск самопроизвольного выкидыша, рождения плода с низкой массой тела, возникновения пороков развития. Поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение нарушений функции ЩЖ являются необходимым условием для физиологии гестационного процесса.

Классификация

Традиционно используется классификация заболеваний ЩЖ, в основе которой лежит ее функциональное состояние.

Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся развитием синдрома тиреотоксикоза

Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов ЩЖ:

- диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова);
- многоузловой токсический зоб;
- токсическая аденома;
- йодиндуцированный тиреотоксикоз;
- гипертиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита;
- тиреотоксикоз, обусловленный гиперсекрецией ТТГ:
  — аденома гипофиза, продуцирующая ТТГ;
  — синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам);
- трофобластический тиреотоксикоз (пузырный занос);
- гестационный транзиторный гипертиреоз.

Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ:

- опухоль яичника, продуцирующая гормоны ЩЖ (*struma ovarii*);
- метастазы рака ЩЖ, продуцирующие тиреоидные гормоны.

Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ:

- медикаментозный (передозировка препаратов гормонов ЩЖ);
- тиреотоксическая стадия подострого тиреоидита де Кервена, амиодарон-индуцированный тиреоидит.

Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся развитием синдрома гипотиреоза

Первичный гипотиреоз:

- гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани ЩЖ:
  — врожденный гипотиреоз (аплазия или гипоплазия ЩЖ);
  — гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита Хашимото;
  — гипотиреоз в исходе других тиреоидитов (подострого, туберкулезного и т.д.);
  — послеоперационный гипотиреоз;
  — пострадиационный гипотиреоз;
  — гипотиреоз на фоне новообразований в ЩЖ;
- гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:
  — эндемический зоб с гипотиреозом;
  — спорадический зоб с гипотиреозом (генетические дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов);

— ятрогенный (медикаментозный гипотиреоз из-за приема тиреостатиков и других ЛС).

Гипотиреоз центрального происхождения:
- гипотиреоз гипофизарного происхождения (вторичный гипотиреоз):
  — гипопитуитаризм;
  — изолированная недостаточность ТТГ (врожденная или приобретенная);
  — секреция биологически неактивного ТТГ;
- гипотиреоз гипоталамического происхождения (третичный гипотиреоз).

Заболевания щитовидной железы, протекающие без нарушения ее функции

Эутиреоидный зоб:
- эндемический (диффузный, узловой);
- спорадический (диффузный, узловой);
- ятрогенный (медикаментозный);
- зоб, обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище.

Тиреоидные неоплазии:
- доброкачественные опухоли;
- злокачественные опухоли.

Тиреоидиты:
- острый:
  — гнойный;
  — негнойный;
- подострый (вирусный) тиреоидит де Кервена;
- хронический тиреоидит:
  — аутоиммунный:
    гипертрофический (зоб Хашимото),
    атрофический;
  — бессимптомный:
    безболевой;
    послеродовый;
  — специфический:
    туберкулезный;
    сифилитический;
    септико-микозный и т.д.;
  — фиброзный тиреоидит Риделя (в настоящее время исключен из заболеваний ЩЖ и рассматривается только как симптом некоторых системных заболеваний).

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова)

Указатель описаний ЛС

ГКС
Гидрокортизон

Тиреостатики
Пропилтиоурацил
Тиамазол

Эпидемиология

Распространенность тиреотоксикоза во время беременности составляет 0,1—0,2%. Основной причиной тиреотоксикоза у беременных является диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса—Базедова. ДТЗ в экономически развитых странах страдают почти 1—2% населения, соотношение больных женщин к мужчинам составляет 7:1; заболевание может возникнуть в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 20—40 лет.

Классификация

См. классификацию заболеваний ЩЖ.

Этиология и патогенез

Часто заболевание развивается после перенесенных инфекционных процессов, наблюдается семейная предрасположенность (в 50% случаев). Болезнь Грейвса—Базедова — это аутоиммунное заболевание, причиной которого является стимуляция рецепторов тиреотропного гормона ЩЖ на поверхности тиреоцитов под действием аутоантител.

В настоящее время расшифрована структура рецептора ТТГ и установлены те антигенные детерминанты этого белка, с которыми взаимодействуют указанные антитела.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы тиреотоксикоза:

- возбудимость, раздражительность;
- тахикардия, аритмия;
- тремор рук и тела;
- артериальная гипертония;
- плохая переносимость тепла;
- повышение аппетита;
- частый жидкий стул, диарея;
- повышенная утомляемость, мышечная слабость;
- влажная, теплая кожа, повышенная потливость;
- нарушение концентрации внимания, бессонница;

- глазные симптомы тиреотоксикоза.

Основные симптомы ДТЗ:

- симптомы тиреотоксикоза;
- зоб (не всегда);
- экстратиреоидная патология:
  — эндокринная офтальмопатия;
  — претибиальная микседема (редко).

Экзофтальм (пучеглазие) выражен у 60% женщин, у большинства из них умеренно. Часто наблюдаются и другие глазные симптомы: Грефе (блеск глаз), Мебиуса (слабость конвергенции), Кохера (отставание верхнего века от радужной оболочки при взгляде вниз), Штельвага (редкое мигание), Дальримпля (широкое раскрытие глазных щелей), Еллинека (потемнение кожи на веках).

Нарушение ритма сердца проявляется главным образом тахикардией, у 9% больных — фибрилляцией предсердий (ФП) или мерцательной аритмией.

АД не меняется при легкой степени болезни; при среднетяжелом и тяжелом течении систолическое АД увеличивается за счет резкого возрастания ударного и минутного объемов крови. Диастолическое АД уменьшается за счет увеличения емкости микроциркуляторного русла под влиянием избытка тиреоидных гормонов.

У многих женщин выслушивается **систолический шум** на верхушке сердца, обусловленный увеличенной скоростью кровотока.

Различают **3 степени тяжести течения ДТЗ**:

- **легкое течение** характеризуется повышенной нервной возбудимостью, потливостью, тахикардией до 100 уд/мин, похуданием с потерей до 15% массы тела (3—5 кг), глазные симптомы отсутствуют, трудоспособность сохранена;
- течению болезни **средней тяжести** свойственны тахикардия до 120 уд/мин, похудание с потерей более 20% массы тела (8—10 кг), слабость, гипергидроз, выраженный тремор, повышение систолического и снижение диастолического АД, снижение трудоспособности;
- при **тяжелой форме** тиреотоксикоза похудание превышает 50% (кахексия), пульс до 140 уд/мин, появляется ФП, возникают изменения печени, снижение функции коры надпочечников; больные нетрудоспособны.

Обострение болезни может носить форму **тиреотоксического криза**. Криз развивается после психического стресса или перенесенной операции, травмы, инфекции, родов. Симптомами криза служат:

- психомоторное возбуждение;
- дезориентация;
- гипертермия;
- артериальная гипертония;
- желтуха;
- влажность кожи;
- остро возникший экзофтальм;
- аритмия;
- сердечная недостаточность.

Течение диффузного токсического зоба во время беременности

При **легкой форме ДТЗ** со второй половины беременности состояние обычно улучшается, а у 28% женщин зоб спонтанно становится эутиреоидным, что можно объяснить усилением во время беременности гормоносвязывающих свойств крови, в результате чего уровень биологически активного cT_4 соответствует показателям при физиологической беременности.

При средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза развитие беременности значительно реже сопровождается улучшением общего состояния. У большинства женщин начиная с 28—30-й недели беременности развиваются явления сердечной недостаточности. Изменения гемодинамики, характерные для этих сроков беременности, увеличение объема циркулирующей крови, сердечного выброса, тахикардия, вызванная усиленно функционирующей ЩЖ, приводят к нарушению сердечной деятельности. У больных часто возникают выраженная тахикардия (частота сердечных сокращений 120—140 уд/мин), учащенное дыхание, высокое пульсовое давление; иногда отмечается нарушение ритма сердца по типу мерцательной аритмии.

Течение беременности на фоне тиреотоксикоза

У большинства женщин, страдающих ДТЗ, беременность протекает с осложне-

ниями, из которых наиболее частым и характерным является невынашивание. Признаки угрозы выкидыша или преждевременных родов возникают у 46% больных, чаще в ранние сроки, что может быть связано со значительным повышением функции ЩЖ, сопровождающимся усиленной продукцией тиреоидных гормонов. Вероятно, избыточно продуцируемый T_4 отрицательно влияет на процессы имплантации и дальнейшее развитие плодного яйца, что приводит к аборту. Угрожающий выкидыш или преждевременные роды чаще наблюдаются при заболевании средней тяжести.

Довольно часто у больных, страдающих ДТЗ, развивается токсикоз беременных, преимущественно ранний. Развитие токсикоза в первой половине беременности обычно совпадает с периодом обострения основного заболевания, что можно связать с изменениями в ЦНС и обменными нарушениями, свойственными данному заболеванию. Иногда ранний токсикоз протекает очень тяжело и плохо поддается лечению, в связи с чем беременность приходится прерывать.

Гестоз развивается реже, главным образом у больных с выраженными нарушениями функции ЩЖ. В клинической картине гестоза характерным является преобладание гипертензивного синдрома.

Клинические наблюдения показывают, что роды у большинства больных с ДТЗ протекают без осложнений. Характерно быстрое течение родового процесса. У большинства первородящих продолжительность родов составляет 10 ч. Возникшие в процессе родов осложнения (преждевременное излитие вод, слабость родовых сил) следует связать прежде всего не с данной эндокринной патологией, а с наличием в анамнезе больных инструментальных вмешательств при самопроизвольных выкидышах.

Особого внимания заслуживает вопрос о возможности кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, т.к. при патологии ЩЖ имеются нарушения в системе гемостаза.

У больных токсическим зобом не наблюдается заметного увеличения частоты послеродовых заболеваний. У 40% родильниц выявляется недостаточная лактация. Заслуживает особого внимания обострение тиреотоксикоза в первые сутки после родов. Эти родильницы жалуются на сердцебиение, слабость, повышенное потоотделение, тремор рук. Резкое обострение заболевания является показанием к подавлению лактации и началу лечения антитиреоидными ЛС. Следует отметить, что в связи с быстрым переходом через барьер молочной железы ряда лекарственных веществ лечение тиреотоксикоза нужно проводить с большой осторожностью и при необходимости терапии большими дозами следует прекратить кормление ребенка.

Декомпенсированный тиреотоксикоз может вызвать и усугубить сердечно-сосудистую недостаточность у матери, а также способствовать развитию тиреотоксического криза во время родов. Все эти осложнения наблюдаются при развитии тиреотоксикоза во время беременности чаще, чем в случае наступления беременности у женщин с ранее леченным ДТЗ.

У детей, рожденных матерями с декомпенсированным ДТЗ, повышен риск развития врожденных пороков развития и других фетальных нарушений (6%). В то же время у детей, чьи матери во время беременности находились в состоянии эутиреоза на фоне лечения пропилтиоурацилом, частота фетальных нарушений аналогична таковой среди детей здоровых матерей (менее 1%).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики нарушения функций ЩЖ наряду с данными клинического обследования имеют значение результаты лабораторных исследований.

Наиболее информативным является **определение уровня тиреоидных гормонов в крови** радиоиммунологическим методом. У больных с ДТЗ значительно увеличено содержание cT_4 и cT_3 при сниженном уровне ТТГ.

Для подтверждения аутоиммунного генеза ДТЗ (болезнь Грейвса—Базедова) определяют **наличие в крови антител к тиреоидной пероксидазе** (ТПО) **и тиреоглобулину** (при ДТЗ они повышены) и производят УЗИ ЩЖ.

УЗИ ЩЖ позволяет получить не только точное определение ее объема, но и информацию об изменениях паренхимы ЩЖ. Для ДТЗ характерно увеличение объема ЩЖ в сочетании с диффузным снижением эхогенности ее ткани.

Определение антител к рецептору ТТГ в настоящее время мало распространено в нашей стране, хотя это наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики ДТЗ.

Радиоизотопные методы исследования и функциональные пробы с тиролиберином у беременных не применяют.

Биохимическое исследование крови позволяет выявить гипохолестеринемию, умеренную гипергликемию. Возможно развитие тиреогенного сахарного диабета и надпочечниковой недостаточности.

Дифференциальный диагноз

ДТЗ необходимо дифференцировать от других возможных причин тиреотоксикоза.

Физиологическое снижение уровня ТТГ в I триместре беременности в сочетании с повышением уровня $сT_4$ (гестационный транзиторный гипертиреоз — ГТГ) достаточно часто приходится дифференцировать от манифестации ДТЗ. Причиной ГТГ, который наблюдается у 2% беременных, является повышение уровня хорионического гонадотропина (ХГ), который действует как слабый аналог ТТГ. ГТГ нередко сопровождается неукротимой рвотой беременных (*hyperemesis gravidarum*), что затрудняет его диагностику. Кроме того, иногда отмечаются неспецифические симптомы, сходные с таковыми при тиреотоксикозе (тахикардия, общая слабость, высокое пульсовое давление), которые могут наблюдаться и у здоровых женщин в I триместре беременности. ГТГ обычно разрешается ко II триместру беременности. В отличие от ДТЗ при ГТГ, как правило, отсутствуют выраженные симптомы тиреотоксикоза, эндокринная офтальмопатия, характерные изменения, выявляемые при УЗИ, и антитиреоидные антитела. Лечение тиреостатиками при ГТГ не показано; при выраженных клинических симптомах достаточно короткого курса β-блокаторов.

Клинические рекомендации

В настоящее время используются три варианта лечения ДТЗ: **лечение тиреостатическими ЛС**, **хирургическое** и **лечение радиоактивным** ^{131}**I**. Последний вариант для беременных неприемлем.

Терапия тиреостатическими ЛС

Лечение тиреостатическими ЛС заключается в применении тиамазола или пропилтиоурацила, которые подавляют биосинтез тиреоидных гормонов. При беременности более целесообразно применение пропилтиоурацила, поскольку он хуже проникает через плаценту и в молочную железу.

Для достижения эутиреоидного состояния:

A | *Пропилтиоурацил внутрь, независимо от приема пищи 100 мг 3—4 р/сут, 3—4 нед* ***или***

A | *Тиамазол внутрь, независимо от приема пищи 15—20 мг 1 р/сут, 3—4 нед.*

Для поддержания эутиреоидного состояния:

A | *Пропилтиоурацил внутрь, независимо от приема пищи 50—100 мг 1 р/сут, 12—18 мес* ***или***

A | *Тиамазол внутрь, независимо от приема пищи 2,5—5 мг 1 р/сут, 12—18 мес.*

После исчезновения признаков тиреотоксикоза дозы тиреостатических средств можно снижать, и, поскольку во II и III триместрах беременности обычно наблюдается ремиссия ДТЗ, эти ЛС можно вообще отменить. Некоторые клиницисты, учитывая стрессовое воздействие родов, считают целесообразным продол-

жать лечение низкими дозами тиреостатических средств до самых родов и даже после них.

После родов за состоянием женщины с тиреотоксикозом необходимо тщательно наблюдать, поскольку в этот период возрастает риск рецидива. В некоторых случаях лучше продолжить лечение низкими дозами тиреостатических ЛС в течение не менее 6 месяцев, даже если к моменту родов отмечалась ремиссия заболевания.

Лечение тиреостатическими ЛС во время беременности нельзя назвать абсолютно безопасным, но оно необходимо, поскольку заболевание беременных тиреотоксикозом повышает риск рождения мертвого ребенка, наступления преждевременных родов или развития гестоза. Повышаются также частота неонатальной смертности, вероятность рождения ребенка с дефицитом массы тела.

При тиреотоксическом кризе назначают высокие дозы тиреостатических ЛС, причем предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу, который дополнительно препятствует превращению T_4 в T_3 на периферии:

С | *Пропилтиоурацил внутрь, независимо от приема пищи 600 мг, однократно, затем 300 мг каждые 6—8 ч, до ликвидации клинических проявлений криза*

или

С | *Тиамазол внутрь 60—80 мг, однократно, затем 30 мг каждые 6—8 ч, до ликвидации клинических проявлений.*

Кроме того, в/в назначают ГКС, которые подавляют секрецию гормонов ЩЖ и уменьшают превращение T_4 в T_3, компенсируют относительную надпочечниковую недостаточность, оказывают иммуносупрессивное действие:

С | *Гидрокортизон в/в 50—100 мг каждые 6—8 ч, до ликвидации клинических проявлений криза.*

Непрерывно проводят дезинтоксикационную терапию, при этом общее количество переливаемой жидкости составляет 3 л. При гипертермии рекомендуются влажные обертывания тела. При необходимости назначают транквилизаторы.

Оперативное лечение

Оперативное лечение во время беременности (субтотальная резекция ЩЖ) показано в отсутствие эффекта от консервативного лечения ДТЗ средней тяжести и при узловом зобе, при необходимости использования высоких доз тиреостатических ЛС для поддержания эутиреоидного состояния, при подозрении на малигнизацию и при зобе больших размеров. Наиболее целесообразно осуществить операцию в начале II триместра беременности. Хирургическое лечение на более ранних сроках чаще приводит к спонтанному аборту. Подготовка к операции заключается в назначении тиамазола до достижения эутиреоидного состояния, преднизолона, витаминов. С целью предупреждения возможного прерывания беременности после операции необходимо назначать ЛС, снижающие возбудимость матки, и гестагены.

Планирование семьи при диффузном токсическом зобе

Оптимальный период для планирования семьи — полное устранение тиреотоксикоза, при этом обязательным условием является исчезновение из крови антител к рецептору ТТГ (тиреостимулирующих иммуноглобулинов) до наступления беременности. В противном случае они поступят в кровь плода и будут стимулировать его ЩЖ, что приведет к развитию врожденного тиреотоксикоза.

При легкой форме ДТЗ беременность может быть сохранена, но требуется обязательное наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога и лечение в первой половине беременности.

Заболевание средней и тяжелой степени тяжести при неэффективности комплексной консервативной терапии служит показанием к хирургическому лечению в конце I — начале II триместра беременности или прерыванию беременности и обязательному последующему лечению тиреотоксикоза.

Женщину, страдающую ДТЗ, необходимо госпитализировать в ранние сроки беременности, т.к. именно в это время чаще наблюдается обострение заболевания

и довольно часто возникает угроза прерывания беременности. Госпитализация может понадобиться для коррекции гормональных нарушений, при присоединении гестоза и других осложнений беременности.

Родоразрешение должно производиться на фоне эутиреоза, чтобы не спровоцировать развитие тиреотоксического криза. Ведение родов предусматривает выжидательную тактику; необходим контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы, по показаниям применяют сердечно-сосудистые ЛС в связи с опасностью развития декомпенсации кровообращения. В последовом и раннем послеродовом периодах должна проводиться профилактика кровотечения.

Оценка эффективности лечения

Эффективность терапии оценивают по клиническому состоянию (нормализации пульса, исчезновению глазных симптомов, улучшению общего состояния), нормализации уровня гормонов в крови: $сT_4$ (10—25 пмоль/л), $сT_3$ (4,4—9,3 пмоль/л), ТТГ (1—3,5 МЕ/л).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Тиреостатические ЛС дают ряд побочных эффектов: могут вызывать агранулоцитоз, лейкопению, тошноту, нарушение функции печени, гипотиреоз, зоб, сыпь. Побочные эффекты проявляются преимущественно в первую неделю лечения. Тиреостатические ЛС беспрепятственно преодолевают плацентарный барьер, способны проникать и в материнское молоко. При использовании высоких доз у новорожденных могут наблюдаться врожденный зоб, гипотиреоз и кретинизм.

Ошибки и необоснованные назначения

Преждевременная отмена тиреостатиков может привести к рецидиву болезни и необходимости вернуться к высоким дозам.

Прогноз

При своевременном выявлении и адекватной терапии прогноз благоприятный.

Гипотиреоз

Указатель описаний ЛС

Левотироксин натрий

Гипотиреоз — симптомокомплекс, который возникает при значительном недостатке в организме тиреоидных гормонов.

Выраженные формы гипотиреоза называются **микседемой**; при атиреозе развиваются явления **кретинизма**.

Эпидемиология

Гипотиреоз у женщин репродуктивного возраста, в т.ч. у беременных, выявляется в 2—3% случаев. В 90—95% случаев это первичный гипотиреоз.

Классификация

См. классификацию заболеваний ЩЖ.

Этиология и патогенез

Снижение уровня тиреоидных гормонов, влияющих на физиологические функции и метаболические процессы в организме, приводит к угнетению всех видов обмена веществ, утилизации кислорода тканями, снижению активности различных ферментных систем, газообмена и основного обмена. Замедление синтеза и катаболизма белка, а также его выделения из организма ведет к значительному увеличению количества продуктов белкового распада в органах и тканях, в коже и мускулатуре.

У женщин с гипотиреозом (врожденным, приобретенным после оперативного вмешательства на ЩЖ и вторичным — церебрально-гипофизарного происхождения) беременность возникает довольно редко.

Репродуктивная функция у женщин, страдающих гипотиреозом, резко угнетена. Значительное замедление обменно-трофических процессов влияет на функцию яичников: наблюдается задержка созревания премордиальных фолликулов, нарушаются овуляция и развитие желтого тела.

Нелеченый или некомпенсированный гипотиреоз влияет на зачатие и увеличивает частоту спонтанных абортов и мертворождений. Нарушение зачатия может быть следствием вторичной гиперпролактинемии, вызывающей ановуляторное состояние.

Некомпенсированный гипотиреоз приводит к бесплодию, преждевременному прерыванию беременно-

сти, а в случае донашивания беременности рождаются неполноценные дети.

Клинические признаки и симптомы

Поскольку рецепторы тиреоидных гормонов присутствуют практически во всех тканях, симптомы гипотиреоза многочисленны и разнообразны. Их тяжесть зависит от степени и длительности дефицита тиреоидных гормонов.

Клиническая картина гипотиреоза обусловлена уменьшением влияния тиреоидных гормонов на обмен веществ, снижением активности всех обменных процессов.

При осмотре обращают на себя внимание бледность и отечность кожных покровов и подкожной клетчатки. Кожа сухая, шелушащаяся, холодная. Характерны одутловатость лица, пастозность конечностей. Речь замедленная, голос хриплый, движения медлительные. Определяется брадикардия (52—60 уд/мин), артериальная гипотония, объем циркулирующей крови уменьшен, скорость кровотока замедлена. При врожденном гипотиреозе происходит задержка роста и психического развития вплоть до слабоумия (кретинизм). Психические расстройства той или иной степени наблюдаются у всех больных.

Между выраженными формами первичного, вторичного и третичного гипотиреоза существенные клинические различия отсутствуют.

Употребление алкоголя, охлаждение, стресс могут вызвать развитие гипотиреоидного (микседематозного) криза: быстрое ухудшение состояния, особенно у больной с микседемой. Криз проявляется гипотермией, нарастающим торможением ЦНС, альвеолярной гиповентиляцией с гиперкапнией, брадикардией, артериальной гипотонией и заканчивается смертью больной.

Особенностью течения **гипотиреоза у беременных** является снижение выраженности симптомов гипотиреоза с развитием беременности. Обращает на себя внимание, что у больных, постоянно принимавших определенные дозы тиреоидных гормонов, во второй половине беременности возникают клинические симптомы гиперфункции ЩЖ, что прежде всего выражается в появлении тахикардии. Эти изменения обусловлены компенсаторным увеличением активности ЩЖ плода и поступлением тиреоидных гормонов от плода к матери. На более поздних сроках беременности возможна ремиссия имеющегося гипотиреоза.

Беременность при гипотиреозе нередко осложняется развитием артериальной гипертонии, гестоза, эклампсии и внутриутробной смертью плода. Дети рождаются с глубокими аномалиями развития. Даже субклинические формы гипотиреоза сопровождаются невынашиванием беременности. Довольно частым осложнением беременности является развитие железофолиеводефицитной (тиреопривной) анемии. Наиболее характерное осложнение родового процесса — упорная слабость сократительной деятельности матки. Мертворождаемость у женщин, больных гипотиреозом, в 2 раза выше, чем у здоровых.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Уровень ТТГ в крови при первичном гипотиреозе повышен, при вторичном — снижен или нормальный. Уровни тиреоидных гормонов T_4 и T_3 снижены.

На **ЭКГ** отмечается синусовая брадикардия, снижение вольтажа, замедление атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервала P—Q, снижение интервала S—T.

В **анализах крови** патологические изменения находят у 60—70% больных: лимфоцитоз, увеличение СОЭ; угнетение обменных процессов в костном мозге лежит в основе тиреогенных анемий, которые могут быть гипохромными, нормохромными и гиперхромными. Как правило, повышен уровень холестерина — до 9,36 ммоль/л (360 мг%).

У больных отмечается склонность к развитию гиперкоагуляции; дети у матерей с гипотиреозом сразу после рождения

должны быть взяты под особый контроль из-за повышения толерантности плазмы к гепарину и увеличения уровня свободного фибриногена.

УЗИ, благодаря определению размеров ЩЖ и оценке ее эхоструктуры, выявляет возможные причины гипотиреоза. С помощью этого метода удается установить один из характерных симптомов, имеющийся у 30—80% больных гипотиреозом, — жидкость в полости перикарда. Гидроперикард может сочетаться с другими проявлениями гипотиреоидного полисерозита — гидротораксом, асцитом.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят между всеми возможными причинами гипотиреоза. В отсутствие в анамнезе указаний на резекцию ЩЖ или лечение радиоактивным йодом наиболее вероятной причиной является аутоиммунный тиреоидит Хашимото.

Клинические рекомендации

Основной принцип лечения гипотиреоза — проведение **заместительной терапии тиреоидными гормонами**.

Врачебная тактика при беременности на фоне гипотиреоза основывается на положении, что беременные с этим заболеванием относятся к группе высокого риска развития перинатальной патологии.

Проведение адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами под контролем уровня ТТГ и T_4 в крови — залог успешного исхода беременности.

Заместительную терапию левотироксином у беременных проводят из расчета 2,3 мкг/кг массы тела, причем при впервые выявленном во время беременности гипотиреозе необходимо сразу назначать полную заместительную дозу:

А | *Левотироксин натрий внутрь 150—200 мкг утром натощак за 30 мин до завтрака 1 р/сут до окончания беременности, затем коррекция дозы.*

Оценка эффективности лечения

Основными критериями компенсации гипотиреоза являются обратное развитие клинических проявлений гипотиреоза, нормальное содержание ТТГ и свободного T_4 в сыворотке крови.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При передозировке возможно развитие симптомов тиреотоксикоза.

Ошибки и необоснованные назначения

Постепенное увеличение дозы левотироксина при гипотиреозе у беременных нецелесообразно, т.к. риск поражения ЦНС у плода из-за недостатка тиреоидных гормонов превышает риск возможных преходящих побочных действий на сердечно-сосудистую систему у матери.

Прогноз

При своевременном и адекватном лечении прогноз благоприятный. Однако необходимо учитывать, что в случае недостаточной компенсации гипотиреоза беременность часто осложняется преждевременным прерыванием и развитием анемии. Операции (кесарево сечение) у больных со сниженной функцией ЩЖ не обязательно сопровождаются тяжелыми осложнениями. Однако плановые операции следует отложить до полной компенсации гипотиреоза.

При врожденных формах гипотиреоза требуется особый подход к решению вопроса о продолжении беременности. В этих случаях необходимо проведение медико-генетической консультации, т.к. риск рождения неполноценного потомства у таких женщин достаточно высок; имеются данные о взаимосвязи патологии ЩЖ и хромосомных аберраций.

Эндемический эутиреоидный зоб

Указатель описаний ЛС

Препараты йода
Калия йодид

Тиреоидные гормоны
Левотироксин натрий

Эпидемиология

Эндемический эутиреоидный зоб — наиболее часто встречающееся заболевание ЩЖ в Европе. Примерно у 800 млн людей имеется риск развития йододефицитных заболеваний, 190 млн страдают эндемическим зобом, и у 3 млн имеются клинические проявления кретинизма. Около 25% беременных женщин в России имеют диффузный эутиреоидный зоб, примерно 4% — узловой эутиреоидный зоб.

Эндемический зоб возникает обычно в периоды жизни, связанные с гормональной перестройкой и обусловленной при этом повышенной потребностью в йоде: в период полового созревания, во время беременности и кормления грудью.

Повышение потребности в йоде во время беременности связано с двумя факторами. Во-первых, при беременности наблюдается увеличенная потеря йода с мочой, во-вторых, часть материнского йода переходит в организм плода и используется для синтеза тиреоидных гормонов его ЩЖ.

Суточная пищевая потребность в йоде взрослого человека составляет 150 мкг, у беременных и кормящих женщин — 200 мкг.

Фактически среднее потребление йода жителем России (по данным скринингового обследования, проведенного в 1997 г.) составляет 40—60 мкг в день, т.е. является недостаточным. Учитывая эпидемиологические данные, можно констатировать, что у населения большинства регионов России имеется легкий или умеренный дефицит йода.

Практически вся территория России эндемична по зобу. По своему геохимическому составу почва и вода на подавляющей части территории России обеднены йодом, что приводит к развитию эндемического зоба у жителей этих районов. Наиболее широко из-за дефицита йода эндемический зоб распространен на Северном Кавказе, Урале, Алтае, Сибирском плоского-

рье, Дальнем Востоке, Верхнем и Среднем Поволжье и в Центральном регионе Европейской части страны. Неблагоприятную роль в развитии йододефицитного зоба сыграли значительные изменения в характере питания: снижение почти в 10 раз потребления морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом, а также мяса и молочных продуктов, содержание йода в которых относительно высоко. Овощи с приусадебных участков, преобладающие в рационе многих жителей страны, содержат мало йода. Важно и то, что одно время производство йодированной соли в России было практически свернуто.

В регионах с умеренной и тяжелой степенью йодного дефицита в биосфере, к которым относится подавляющая часть территории России, пониженное потребление йода (менее 100 мкг/сут) является мощным фактором стимуляции ЩЖ во время беременности. Развитие гипотиреоза у плода и в раннем детском возрасте приводит к нарушению умственного развития, вплоть до кретинизма; менее выраженные умственные расстройства плохо диагностируются, и их распространенность значительно выше. В йододефицитных регионах у женщин страдает репродуктивная функция, увеличивается количество выкидышей и мертворожденных. В этих районах повышена перинатальная и детская смертность.

Классификация

Различают **диффузную, узловую** и **смешанную формы** эндемического зоба.

По консистенции зоб может быть:

- мягким;
- плотным;
- кистозным.

Этиология и патогенез

Эндемический зоб — заболевание, встречающееся в географических районах с недостаточным содержанием йода в окружающей среде и характеризующееся увеличением ЩЖ. Зоб развивается в качестве ответной реакции на длительную йодную недостаточность; при этом включается ряд механизмов адаптации, главные из которых повышение тиреоидного клиренса неорганического йода, снижение синтеза тиреоглобулина, увеличение синтеза ЩЖ трийодтиронина, повышение превращения T_4 в T_3 и продукции ТТГ, гиперплазия ЩЖ (это способствует дополнительному синтезу гормонов, за счет чего поддерживается эутиреоидное состояние).

Наличие эутиреоидного зоба у беременной чревато развитием зоба у ребенка, поскольку обеспечение йодом ЩЖ плода происходит исключительно за счет организма матери.

Беременность ограничивает резервы йода и приводит к состоянию относительной йодной недостаточности. Эта ситуация чревата последствиями как для матери, так и для плода. У матерей зоб формируется в результате повышения уровня ТТГ (в пределах нормального диапазона). Увеличение содержания ТТГ происходит главным образом после окончания I триместра и сочетается с относительной гипотироксинемией.

Возникающий на фоне беременности зоб после родов подвергается обратному развитию не всегда, и это обусловливает высокую распространенность тиреоидной патологии среди женщин.

У плода также наблюдается избыточная стимуляция ЩЖ: железистая гиперплазия после рождения встречается у 10% новорожденных, а уровни ТТГ в пуповинной крови у младенцев умеренно повышены.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина определяется величиной, формой и функциональным состоянием зоба. Больных беспокоят общая слабость, повышенная утомляемость, головные боли, неприятные ощущения в области сердца.

При большом зобе возникает чувство сдавливания близлежащих органов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Пальпация является основным методом оценки структуры ЩЖ, и ее необходимо проводить всем пациенткам. Остальные исследования структуры и функции ЩЖ должны проводиться по показаниям.

Вместе с тем пальпация не является вполне надежным методом определения размеров ЩЖ. Число ошибок этого метода может достигать 40% и более. На результаты пальпации влияют возраст пациентки, строение шеи, толщина мышц и подкожно-жирового слоя, расположение ЩЖ. Кроме того, сложности могут возникать при сравнении размеров долей щитовидной железы с размерами дистальной фаланги большого пальца обследуемого.

Таким образом, если при клиническом осмотре пациентки врач делает вывод о увеличении ЩЖ или пальпирует в ней узловые образования, то показано более чувствительное исследование — **УЗИ ЩЖ**. УЗИ ЩЖ позволяет определить ее объем, структуру, наличие или отсутствие узловых образований и их размеры.

Объем ЩЖ определяют по формуле, в которой учитываются ширина, длина и толщина каждой доли и коэффициент поправки на эллипсоидность:

$$\text{Объем ЩЖ} = [(Ш_{правой\ доли} \times Д_{правой\ доли} \times Т_{правой\ доли}) + (Ш_{левой\ доли} \times Д_{левой\ доли} \times Т_{левой\ доли})] \times 0{,}479.$$

У взрослых женщин зоб диагностируется в том случае, если объем ЩЖ, по данным УЗИ, превышает 18 мл.

При узловом эутиреоидном зобе, помимо пальпации и УЗИ, требуются **определение уровня гормонов ЩЖ в крови** и **тонкоигольная аспирационная биопсия**. Последний метод позволяет исключить злокачественную опухоль ЩЖ.

Дифференциальный диагноз

Эндемический зоб дифференцируют от хронического аутоиммунного тиреоидита и спорадического зоба, узловые формы коллоидного зоба — от опухолей ЩЖ.

Злокачественные опухоли ЩЖ являются противопоказанием к беременности. После перенесенной операции по поводу рака ЩЖ беременность нежелательна, однако консилиум в составе эндокринолога, онколога, акушера может высказаться в пользу наступления беременности в отсутствие метастазов.

Клинические рекомендации

Основной задачей консервативного лечения эутиреоидного зоба является стабилизация размеров узловых образований и отсутствие формирования новых узлов в ткани ЩЖ, а также уменьшение размеров ЩЖ.

Диффузный эутиреоидный зоб

Медикаментозную терапию эутиреоидного йододефицитного зоба проводят с помощью препаратов йода, тиреоидных гормонов или комбинации этих ЛС. Как правило, для большинства больных достаточно назначения калия йодида в физиологической дозе:

B | *Калия йодид внутрь 200 мкг 1 р/сут, 1,5—2 года.*

В том случае, если через 6 месяцев отмечается значительное уменьшение или нормализация размеров ЩЖ, рекомендуется продолжить прием препаратов йода в профилактической дозе.

Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 месяцев не произошло нормализации размеров ЩЖ, то показано применение левотироксина:

B | *Левотироксин натрий внутрь 100—150 мкг утром за 30 мин до завтрака 1 р/сут, длительно*

±

B | *Калия йодид внутрь 200 мкг /сут, длительно.*

Адекватную дозу подбирают в соответствии с уровнем ТТГ, который должен быть на нижней границе нормы. После нормализации размеров ЩЖ по данным УЗИ, проводимого каждые 6 месяцев, рекомендуется переход на длительный прием профилактических доз йода.

Узловой/многоузловой эутиреоидный зоб

Узловой эутиреоидный зоб в виде одиночного или множественных узлов нередко диагностируют у молодых женщин. Вероятность развития тиреотоксикоза при этом во время беременности невелика, поскольку возрастает потребность в тиреоидных гормонах и ускоряется клиренс йода. После родов в отличие от ДТЗ риск развития тиреотоксикоза у женщин с узлами ЩЖ не увеличивается. Если возникают показания к удалению узла, операцию лучше производить во II триместре беременности либо через некоторое время после родов. После операции при необходимости проводят заместительную терапию тиреоидными гормонами. **Узловой эутиреоидный зоб не является показанием к прерыванию беременности.**

Консервативное лечение (левотироксином в дозе, позволяющей поддерживать уровень ТТГ на нижней границе физиологической нормы — 0,5—1 МЕ/л) оправдано при наличии у больной одиночного узлового коллоидного эутиреоидного зоба (УКЗ) небольших размеров, преимущественно паренхиматозного типа строения (узел не более 3 см) или многоузлового зоба на ранних стадиях (при небольшом числе узловых образований и умеренной пролиферации фолликулярных клеток, а также при условии, что исходный уровень ТТГ не ниже 1 МЕ/мл). Основная цель лечения — **предотвратить или замедлить дальнейший рост узла**:

В | *Левотироксин натрий внутрь 100—150 мкг утром за 30 мин до завтрака 1 р/сут, 12 мес.*

Использование комбинированных препаратов (левотироксин/йодид калия) при лечении УКЗ вполне оправдано, особенно у пациенток, проживающих в регионах с умеренной или тяжелой степенью йодной недостаточности. Однако эффект от такой терапии будет несколько более отсроченным, чем при монотерапии левотироксином. Кроме того, более предпочтительно начинать лечение узлового эутиреоидного зоба именно с левотироксина, т.к. в патогенезе зоба, помимо йодной недостаточности, могут принимать участие и другие зобогенные факторы или врожденный дефект синтеза тиреоидных гормонов.

На фоне лечения проводят контрольные определения уровня ТТГ в крови и УЗИ ЩЖ каждые 3—4 месяца.

После отмены левотироксина пациентки с положительными результатами терапии должны получать физиологическое количество йода с пищей либо дополнительно в виде ЛС **во избежание рецидива заболевания**:

В | *Калия йодид внутрь 150—200 мкг 1 р/сут, длительно.*

Противопоказания к применению левотироксина у больных узловым зобом

Назначение препаратов тиреоидных гормонов при узловом зобе не показано:

- при длительно существующих узловых/многоузловых зобах;
- при наличии выраженного кистозного компонента в узловом образовании;
- если размер одного из образований 3 см и более.

Абсолютные противопоказания к назначению левотироксина больным с узловым зобом:

- ИБС с тяжелыми нарушениями ритма сердца, политопная или частая экстрасистолия;
- стенокардия напряжения III—IV функционального класса;
- нестабильная стенокардия;
- выраженная недостаточность кровообращения (начиная со стадии IIb);
- базальный уровень ТТГ менее 1 МЕ/л;
- признаки повышенной функциональной активности тиреоцитов при цитологическом исследовании пунктата;
- «горячие» узлы при сканировании.

Узлы щитовидной железы размером менее 1 см

Данные узлы в ЩЖ являются чаще всего случайными находками при УЗИ. В зависимости от расположения их в ткани ЩЖ они могут быть как пальпируемыми, так и непальпируемыми. Узловые образования

13—1702

малых размеров (или так называемые фокальные изменения ткани ЩЖ) — очень распространенное явление у людей, испытывающих дефицит йода. С учетом йодной недостаточности на территории России и принимая во внимание роль дефицита йода в патогенезе узлового зоба, следует назначить пациенту йодид калия в профилактической дозе и повторить УЗИ через 12 месяцев его приема.

Узловой зоб на фоне аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

На фоне хронического аутоиммунного тиреоидита может возникнуть любое узловое образование, морфологическую характеристику которого следует уточнять при проведении пункционной биопсии узла. В том случае, если у больной с подтвержденным хроническим аутоиммунным тиреоидитом в ЩЖ методом УЗИ выявляется узловое образование, а при цитологическом исследовании из этого образования получен материал, характерный для пролиферирующего УКЗ, лечение такой пациентки необходимо осуществлять в соответствии с вышеуказанными принципами. Если же у больной с хроническим аутоиммунным тиреоидитом при УЗИ выявляются очаги повышенной неоднородности в ЩЖ, отличающиеся структурно от окружающей ткани, и при цитологическом исследовании пунктат из них характерен для усиленной лимфоидной инфильтрации, обнаруживаемой при гипертрофической форме хронического аутоиммунного тиреоидита, то лечение проводят в соответствии с алгоритмом терапии тиреоидита.

Профилактика эндемического зоба

Задачей профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления йода населением.

Для удовлетворения потребности организма в йоде рекомендуются следующие **нормы** его ежедневного потребления (ВОЗ, 1996):

- 50 мкг — для детей грудного возраста;
- 90 мкг — для детей от 2 до 6 лет;
- 120 мкг — для детей от 7 до 12 лет;
- 150 мкг — для подростков старше 12 лет и взрослых;
- 200 мкг — для беременных и кормящих женщин.

В связи с этим каждый житель йододефицитного региона должен получать ежедневно дополнительное количество йода:

- дети в препубертатном периоде — 100 мкг;
- подростки — 200 мкг;
- взрослые — 150 мкг;
- беременные и кормящие женщины — 200 мкг.

Дети грудного возраста получают йод с молоком матери.

Для преодоления дефицита йода используют следующие методы профилактики:

- **массовая йодная профилактика** — профилактика в масштабе популяции, осуществляемая путем внесения йода в наиболее распространенные продукты питания (хлеб, соль);
- **групповая йодная профилактика** — профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска развития йододефицитных заболеваний: дети, подростки, беременные и кормящие женщины. Осуществляется путем регулярного длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода;
- **индивидуальная йодная профилактика** — профилактика у отдельных лиц путем длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода.

Предотвратить формирование зоба во время беременности можно систематическим приемом калия йодида:

A | *Калия йодид внутрь 200 мкг 1 р/сут, длительно.*

Можно также применять комплексные витаминно-минеральные препараты, содержащие йод.

Оценка эффективности лечения

Лечение расценивается как эффективное, если на его фоне происходит умень-

шение объема ЩЖ вплоть до его нормализации.

Основным клиническим эффектом консервативного лечения многоузлового коллоидного зоба являются стабилизация размеров узловых образований и отсутствие формирования новых узлов в ткани ЩЖ.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнений и побочных эффектов от лечения диффузного эутиреоидного зоба **препаратами йода** в адекватных дозах, как правило, нет.

При использовании **левотироксина** побочные эффекты (чаще всего в виде отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему) возникают, в первую очередь, из-за передозировки ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Основными ошибками являются назначение препарата йода на короткий временной период, а также отсутствие рекомендаций по применению йодированной поваренной соли после отмены препарата йода. Кроме того, недопустимым является использование биологически активных добавок с йодом в качестве лечебных средств при йододефицитных заболеваниях.

Терапия левотироксином (особенно монотерапия) не имеет смысла и будет неэффективной, если назначать препарат в неадекватно малых дозах (12,5 мкг/сут). Назначение же необоснованно больших доз левотироксина может вызывать симптомы передозировки. Заместительная доза левотироксина зависит от возраста, массы тела, функционального состояния ЩЖ.

Прогноз

Нормализация объема ЩЖ достигается через 1,5—2 года лечения. Для исключения рецидива заболевания рекомендуется постоянное употребление в пищу йодированной поваренной соли и йодосодержащих продуктов.

Аутоиммунный тиреоидит Хашимото

Указатель описаний ЛС

Левотироксин натрий

Эпидемиология

Среди всех тиреоидитов наиболее часто, особенно у женщин среднего возраста, встречается хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото (зоб Хашимото).

Аутоиммунный тиреоидит встречается у 1—5% населения разных стран, являясь основной причиной развития спонтанного гипотиреоза. Соотношение числа болеющих мужчин и женщин составляет 1:4—1:10.

Классификация

См. классификацию заболеваний ЩЖ.

Этиология и патогенез

Аутоиммунный тиреоидит — воспаление ЩЖ иммунной природы, обусловленное количественным и/или качественным дефицитом Т-супрессоров, вследствие которого Т-хелперы получают возможность взаимодействовать с антигенами клеток ЩЖ. В подавляющем большинстве случаев это приводит к развитию стойкого гипотиреоза.

Иммунная природа заболевания подтверждается массивной лимфоцитарной и плазматической инфильтрацией ткани ЩЖ, повышенным содержанием иммуноглобулинов в крови, повышением титра антител к различным компонентам тиреоидной ткани, прежде всего к тиреоглобулину и микросомам, у 90% больных.

Клинические признаки и симптомы

При аутоиммунном тиреоидите ЩЖ увеличена в размерах, безболезненна, умеренной плотности. Признаки сдавления органов, расположенных рядом, встречаются редко. Через некоторое время от начала болезни появляются симптомы гипотиреоза.

См. подглаву «Гипотиреоз».

Вследствие иммунодепрессивного действия беременности ранее диагностированный аутоиммунный тиреоидит может иметь тенденцию к ремиссии во время беременности с рецидивом в послеродовом периоде.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика аутоиммунного тиреоидита основывается на клинических, лабораторных и инструментальных исследованиях:

- клинический осмотр и пальпация ЩЖ;
- определение уровня тиреоидных гормонов в крови (нередко выявляется повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4 и T_3);
- определение уровня антител к тиреоглобулину и ТПО (обычно они повышены; наличие в крови антител обоих типов в диагностических титрах является серьезным указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии);
- УЗИ ЩЖ (характерно диффузное снижение эхогенности ткани);
- тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ (применяется в основном при необходимости дифференциальной диагностики с узловым зобом).

Дифференциальный диагноз

Дифференциально-диагностический поиск при аутоиммунном тиреоидите необходимо проводить в зависимости от функционального состояния ЩЖ и характеристики зоба **(табл. 24.1)**.

Клинические рекомендации

При развитии гипотиреоза проводится заместительная терапия тиреоидными гормонами:

A | *Левотироксин натрий внутрь 150—200 мкг утром натощак за 30 мин до завтрака 1 р/сут до окончания беременности, затем коррекция дозы.*

Оценка эффективности лечения

См. подглаву «Гипотиреоз».

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. подглаву «Гипотиреоз».

Ошибки и необоснованные назначения

См. подглаву «Гипотиреоз».

Прогноз

При адекватном лечении прогноз благоприятный.

Таблица 24.1. Дифференциально-диагностический поиск при аутоиммунном тиреоидите

Различные формы (фазы) тиреоидита	Заболевания, с которыми проводят дифференциальную диагностику
Гипертиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита	Диффузный токсический зоб
Эутиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита	Диффузный эутиреоидный (эндемический) зоб
Псевдоузловые формы аутоиммунного тиреоидита	Узловой зоб, рак щитовидной железы

Послеродовой тиреоидит

Указатель описаний ЛС

β-блокаторы
Пропранолол

Тиреоидные гормоны
Левотироксин натрий

Эпидемиология

Послеродовой тиреоидит (ПТ) встречается после родов в 5—9% случаев.

Классификация

См. классификацию заболеваний ЩЖ.

Этиология и патогенез

ПТ — это разновидность аутоиммунного тиреоидита. При беременности транзиторно снижается активность иммунных процессов. После родов иммунная активность резко возрастает, и такой феномен «отдачи» может лежать в основе тиреоидных нарушений у женщин с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ.

Клинические признаки и симптомы

Начальные проявления ПТ возникают через 3 месяца после родов (гипертиреоидная фаза), затем спустя 5—7 месяцев наступает фаза транзиторного гипотиреоза.

Тиреотоксикоз развивается не у всех больных ПТ. Примерно у $^{1}/_{3}$ больных тиреотоксическая фаза либо совсем отсутствует, либо столь коротка, что ее не успевают заметить. Тем не менее ПТ является наиболее частой причиной развития тиреотоксикоза в ближайшем послеродовом периоде.

Симптомы послеродового тиреотоксикоза отличаются от любого другого тиреотоксикоза только сроком появления. Поэтому у таких больных реже наблюдаются клинические проявления, характерные для длительно существующего тиреотоксикоза, такие как резкая слабость проксимальных мышц, неспецифические боли в животе, потеря массы тела (кроме обычной послеродовой) и фибрилляция предсердий (ФП).

Несмотря на то что через несколько недель или месяцев после начала ПТ функция ЩЖ в большинстве случаев восстанавливается, не менее чем у 25% таких больных через 2—4 года развивается гипотиреоз.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При проявлении указанных симптомов в послеродовом периоде необходимо провести:

- клинический осмотр и пальпацию ЩЖ;
- гормональное исследование (ТТГ, свободный T_4);
- определение антител к тиреоглобулину и ТПО;
- УЗИ ЩЖ;
- сцинтиграфию ЩЖ (при необходимости).

Дифференциальный диагноз

При подтверждении гиперфункции ЩЖ необходимо провести дифференциальную диагностику с ДТЗ. В отличие от ДТЗ при ПТ снижено поглощение радиоактивного йода или технеция ЩЖ, отсутствуют антитела, стимулирующие рецепторы ТТГ. Кроме того, ПТ не сопровождается развитием эндокринной офтальмопатии.

Клинические рекомендации

Лечение ПТ направлено на коррекцию нарушения функции ЩЖ. Лечение проводится только при выраженных клинических проявлениях.

Многие женщины не нуждаются в заместительной терапии, поскольку гипотиреоз у них непродолжителен. **В случае появления отчетливых симптомов или при сохранении лабораторных признаков гипотиреоза** необходимо начать лечение левотироксином:

A | *Левотироксин натрий внутрь 100—150 мкг утром за 30 мин до завтрака 1 р/сут, 6 мес.*

Через 6 месяцев после назначения левотироксина следует сделать попытку его отмены и определить функцию ЩЖ (не менее чем через 4—6 недель после прекращения лечения). Если функция ЩЖ восстановилась, в дальнейшей терапии нет необходимости.

При гипотиреозе лечение левотироксином следует продолжить, а через 3—6 месяцев сделать еще одну попытку его отменить. Сохранение гипотиреоза более 6 месяцев с высокой степенью вероятности указывает на формирование стойкого манифестного гипотиреоза, что обусловливает необходимость в пожизненной терапии левотироксином:

A | *Левотироксин натрий внутрь 25—50 мкг/сут утром за 30 мин до завтрака, с последующим повышением дозы на 25—50 мкг/сут до 100—150 мкг/сут, пожизненно.*

Как правило, транзиторный тиреотоксикоз при ПТ проходит самостоятельно в течение 3—5 недель, при необходимости могут быть назначены **β-блокаторы**:

B | *Пропранолол внутрь 20—40 мг 3—4 р/сут, до ликвидации клинических проявлений.*

Оценка эффективности лечения

Купирование нарушений функционального состояния ЩЖ оценивают по уровню ТТГ, сT_4.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При неадекватно подобранной дозе **тиреоидных гормонов** появляются симптомы передозировки или остаются признаки некомпенсированного гипотиреоза.

Ошибки и необоснованные назначения

Поскольку тиреотоксикоз при ПТ связан с деструкцией ткани ЩЖ и пассивным выходом коллоида в кровь, назначение тиреостатиков нецелесообразно.

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев исходом заболевания является эутиреоз.

У 20—35% пациенток через 5 лет возможно развитие стойкого гипотиреоза после перенесенного ПТ. Риск повторного развития ПТ при последующей беременности составляет 40%. В целом пациентов необходимо наблюдать как минимум в течение 3 лет, поскольку в 10% случаев отмечаются рецидивы бессимптомного тиреоидита.

Литература

1. *Алиева Д.А., Садыкова М.Ш. Гормональная контрацепция в программе предгравидарной подготовки женщин с нарушением репродуктивной функции, обусловленной заболеваниями щитовидной железы. Пробл. репрод., 2002; 5: 65—68.*
2. *Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г. Сочетание узлового эутиреоидного зоба и фибромиомы матки у женщин с климактерическим синдромом. Рос. вестн. акуш.-гин., 2002; 5: 56—57.*
3. *Бойчук Е.Б., Ровда Ю.И. Темпы полового созревания и особенности функционального состояния нервной системы подростков с диффузным увеличением щитовидной железы. Педиатрия, 2000; 6: 59—61.*
4. *Бурумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность. Пробл. эндокринол., 1998; 2: 27—32.*
5. *Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: Издано при содействии «Берлин-Хеми АГ».*
6. *Дедов И.И., Трошина Е.А., Александрова Г.Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы. М.: Издано при содействии фирмы «Берлин-Хеми АГ», 1999.*
7. *Заводова А.С. О функциональной взаимосвязи между щитовидной железой и половыми железами у девочек в период полового созревания. Вопр. охр. мат. дет., 1970; 5: 50—52.*
8. *Зайдиева Я.З., Ушкалова С.Г., Варламова Т.М. Состояние щитовидной железы у женщин в климактерии. Человек и лекарство: Тезисы IX конгресса. М., 2001; с. 196.*
9. *Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. Пробл. эндокринол., 2001; 5: 3—10.*
10. *Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика: Пособие для врачей. М.: МедЭкспертПресс, 2003.*
11. *Мурашко Л.Е., Мельниченко Г.А., Клименченко Н.И. Щитовидная железа и беременность. Пробл. беременности, 2000; 1: 1—6.*
12. *Петров В.Г., Махнев А.В. Тактика диагностики и лечения узловых образований щитовидной железы. Пробл. эндокринол., 2002; 5: 3—6.*
13. *Руководство по климактерию. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М., 2001; 36—74.*
14. *Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. Н.Т. Старковой. СПб., 1996; 115—170.*
15. *Старкова Н.Т. Структурные изменения щитовидной железы. Пробл. эндокринол., 2002; 1: 3—6.*
16. *Стрижова Н.В., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с патологией эндометрия в пременопаузе. Акуш. и гинекол., 2002; 5: 24—28.*
17. *Таракулов Я.Х. Биосинтез и механизм действия гормонов щитовидной железы. Вестник АМН СССР, 1969; 8: 28.*
18. *Шехтман М.М., Варламова Т.М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. М., 2001.*
19. *Щеплягина Л.А. Медико-социальные последствия роста зобной эндемии для детей и подростков. Тироид. Россия, 1997; 41—42.*
20. *Algune F., Kosem M., Topa L. 5th European Congress of Endocrinology: Abstract Book. Turin 2001.*
21. *Amino N., Tada H., Hidaka Y. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. J. Endocrinol. Inves., 1996; 19: 59—70.*

22. Glinoer D. The thyroid gland and pregnancy: iodine, restriction and goitorogenesis revealed. Thyroid. Int. 1994; 5: 1—16.
23. Glinoer D., De Nayer P. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J. Endocrinol. Metabol. 1990; 71: 276—287.
24. Kimura M., Amino N., Tamaki H. Gestational thyrotoxicosis and hypermesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. Clin. Endocrinol. 1993; 38: 345—350.
25. Klein R., Haddiw J. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin. Endocrinol. 1996, 35: 41—46.
26. Lientand H. Pregnancy and the thyroid gland. Ann. Med. Interne. (Paris) 1999; 150 (5): 397—407.
27. Monotani N., Noh J., Oyanaga H. Antithyroid drug therapy for Graves disease during pregnancy. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1349—1353.
28. Papi G., Carapezzi C. The management of thyrotoxicosis: a schematic Approach. Minerva Endocrinol. 2002; 27(2): 119—126.
29. Rezig K., Diar N., Benabidallah D. Goiter and pregnancy: a case of Predictable difficult intubation. Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2001; 20 (7): 639—642.

Глава 25. Бронхиальная астма и беременность

Указатель описаний ЛС

β_2-агонисты короткого действия
Сальбутамол
Тербуталин**
Фенотерол

β_2-агонисты длительного действия
Салметерол
Формотерол

ГКС
Беклометазон
Будесонид
Метилпреднизолон
Преднизолон
Флунизолид**
Флутиказон

Диметилксантины
Теофиллин

М-холинолитики
Ипратропия бромид

Стабилизаторы мембран тучных клеток
Кромоглициевая кислота
Недокромил натрия

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, кашлем, одышкой и приступами удушья, вызванными нарушением бронхиальной проходимости разной степени и длительности.

Эпидемиология

БА является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА достигает 5% от общей популяции населения, при этом имеется повсеместная тенденция к дальнейшему росту численности больных. Начиная с переходного возраста, женская часть населения страдает БА чаще, чем мужская. Аспирининдуцированная БА также чаще встречается у женщин. Среди беременных БА диагностируют у 4% женщин.

Классификация

Классификация БА по степени тяжести с учетом клинических проявлений до начала лечения:

- **ступень 1 — интермиттирующая БА:**
  - — симптомы возникают реже 1 раза в неделю;
  - — короткие обострения;
  - — ночные приступы не чаще 2 раз в неделю;
  - — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) или пиковая скорость выдоха (ПСВ) 80% и более от должных величин;
  - — вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1$ менее 20%;
- **ступень 2 — легкая персистирующая БА:**
  - — симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;

— обострения могут влиять на физическую активность и сон;
— ночные приступы развиваются чаще 2 раз в месяц;
— $ОФВ_1$ или ПСВ 80% и более от должных величин;
— вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1$ составляет 20—30%;
- **ступень 3 — персистирующая БА средней тяжести:**
  — симптомы появляются ежедневно;
  — обострения могут влиять на физическую активность и сон;
  — ночные приступы развиваются чаще 1 раза в неделю;
  — $ОФВ_1$ или ПСВ от 60 до 80% от должных величин;
  — вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1$ более 30%;
- **ступень 4 — тяжелая персистирующая БА:**
  — симптомы появляются ежедневно;
  — частые обострения;
  — частые ночные приступы;
  — $ОФВ_1$ или ПСВ менее 60% от должных значений;
  — вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1$ более 30%.

Этиология

В этиологии БА играют роль как внутренние факторы (или врожденные характеристики организма), которые обусловливают предрасположенность человека к развитию БА или защищают от нее, так и внешние факторы, вызывающие начало или развитие БА у предрасположенных к этому людей, приводящие к обострению БА и/или длительному сохранению симптомов болезни.

Внутренние факторы включают:
- генетическую предрасположенность к развитию либо БА, либо атопии;
- гиперреактивность дыхательных путей;
- пол;
- расовую принадлежность.

К внешним факторам относятся:
- домашние аллергены (домашняя пыль, лакокрасочные изделия, строительные материалы, копоть и др.);
- внешние аллергены (пыльца, табачный дым при пассивном и активном курении, загрязнители воздуха);
- возбудители респираторных вирусных инфекций, паразитарных инфекций, хламидии, микобактерии;
- ЛС, пищевые добавки, пищевая аллергия в младенческом возрасте.

К факторам, которые вызывают обострение БА и/или способствуют персистенции симптомов (триггерам), относят:
- аллергены;
- загрязнители воздуха;
- неадекватную терапию;
- периоды гормональных перестроек (беременность, менструация, аборты и т.д.);
- респираторные инфекции;
- физические нагрузки и гипервентиляцию легких;
- погодные изменения;
- двуокись серы;
- продукты питания, пищевые добавки и ЛС;
- эмоциональные нагрузки.

Патогенез

В основе патогенеза БА лежит специфический воспалительный процесс в стенке бронхов, приводящий к обструкции дыхательных путей в ответ на воздействие различных триггеров. Основной причиной обструкции является **спазм гладкой мускулатуры бронхов** под действием медиаторов, высвободившихся из тучных клеток, локальных афферентных (центростремительных) нервных волокон и из постганглионарных эфферентных (центробежных) волокон. В дальнейшем сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей усиливаются вследствие утолщения стенки бронхов из-за острого отека, клеточной инфильтрации и ремоделирования дыхательных путей — хронической гипертрофии гладкой мускулатуры, сосудов и секреторных клеток, отложения матрикса в стенке бронхов, гибели эпителиальной выстилки бронхов. Обструкцию усугубляет плотный вязкий секрет, вырабатываемый бокаловидными клетками и подслизистыми железами.

Фактически все функциональные нарушения при БА вызваны обструкцией, вовлекающей все участки бронхиального дерева, но выраженной максимально в мелких бронхах диаметром от 2 до 5 мм.

БА, как правило, связана с таким состоянием дыхательных путей, когда они сужаются слишком легко и/или «гиперреактивно» в ответ на воздействие провоцирующих факторов.

У больных с БА существует не просто хроническая гиперсекреция слизи. Вырабатываемый секрет отличается также по вязкости, эластичности и реологическим свойствам. Патологическое повышение вязкости и «ригидность» такого секрета происходят из-за повышенной выработки муцина и скопления эпителиальных клеток, альбумина, основных белков и ДНК из разложившихся клеток воспаления. В мокроте больных БА эти изменения проявляются в виде слизистых сгустков (спирали Куршмана).

Признаки воспаления бронхов сохраняются даже в бессимптомный период заболевания, а их выраженность коррелирует с симптомами, определяющими тяжесть заболевания.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы, характерные для приступа БА:

- одышка,
- раздутие крыльев носа на вдохе;
- поднятые плечи;
- наклон туловища вперед;
- участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры;
- ортопноэ;
- затруднения при разговоре из-за прерывистой речи;
- постоянный или прерывающийся кашель;
- нарушение сна;
- тахикардия;
- цианоз.

Аускультативно определяются сухие хрипы, усиливающиеся на выдохе. Однако у некоторых больных в период обострения БА хрипы могут не выслушиваться вследствие обструкции мелких бронхов. Важным является указание на то, что появление симптомов провоцируется аллергенами или неспецифическими раздражителями, а исчезновение симптомов происходит спонтанно или после применения бронходилататоров.

Оценка функции внешнего дыхания, особенно обратимости его нарушений, позволяет наиболее точно определить степень обструкции дыхательных путей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз БА часто ставят на основании клинической картины. В то же время оценка функции дыхания значительно повышает его достоверность.

Существует множество различных методов для оценки степени бронхиальной обструкции, но 2 показателя получили широкое признание во всем мире: ОФВ$_1$ и связанная с ним форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), а также ПСВ.

ОФВ$_1$ и ФЖЕЛ измеряют с использованием спирометра при выполнении форсированного выдоха. В расчет принимается самое высокое значение из 2—3 предпринимаемых попыток. Тест теряет свою информативность при ОФВ$_1$ менее 1 л. Ввиду того что некоторые заболевания могут вызывать снижение ОФВ$_1$, необходимо использовать отношение ОФВ$_1$ к ФЖЕЛ, которое при нормальной функции легких составляет более 80%, при снижении этого отношения можно предполагать наличие бронхиальной обструкции.

Диагноз БА можно подтвердить при проведении спирометрии, когда после ингаляции бронхолитика или в ответ на пробную терапию глюкокортикостероидным средством (ГКС) отмечается увеличение ОФВ$_1$ хотя бы на 12%. Регулярное проведение спирометрии позволяет следить за прогрессированием заболевания и контролировать эффективность лечения.

Помощь в диагностике и контроле за эффективностью лечения БА оказывают пикфлуометры, применяемые как в ста-

ционарных, так и амбулаторных условиях. О наличии БА свидетельствует увеличение ПСВ на 15% и более после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГКС. ПСВ следует измерять первый раз утром, когда показатель находится на наименее низком уровне, и вечером перед сном, когда ПСВ обычно наиболее высокая. Дневной разброс ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Следует отметить, что вариабельность ПСВ может отсутствовать при легкой персистирующей форме БА или при тяжелой, не поддающейся лечению БА. Иногда требуется несколько недель лечения, чтобы появилась обратимость бронхиальной обструкции.

Степень тяжести БА оценивают по клинической картине и показателям функции внешнего дыхания *(см. «Классификация»)*.

Выраженность воспаления дыхательных путей, связанного с БА, оценивают с помощью анализа мокроты для выявления эозинофилов, кристаллов Шарко—Лейдена, метахроматических клеток. Кроме того, уровни выделяемого оксида азота (NO) или окиси углерода (CO) возрастают при нарастании тяжести симптомов БА, однако пока эти данные не могут считаться специфичными для БА.

Измерение специфического иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке малоинформативно для диагностики БА. Кожные тесты с аллергенами проводить во время беременности нельзя.

Дифференциальный диагноз

Несмотря на имеющиеся четкие диагностические признаки БА, возникает ряд сложностей при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, сопровождающимися бронхиальной обструкцией: хронической обструктивной болезнью легких, муковисцидозом, опухолями органов дыхания, легочными васкулитами, поражениями верхних дыхательных путей, трахеобронхиальной дискинезией, синдромом гипервентиляции, острой и хронической левожелудочковой недостаточностью, синдромом апноэ-гипопноэ во сне, грибковыми поражениями легких, констриктивным бронхиолитом. Кроме того, БА может встречаться у пациенток, страдающих перечисленными заболеваниями.

Клинические рекомендации

Во время беременности тяжесть течения БА нередко меняется, и больным могут понадобиться более тщательное врачебное наблюдение и изменение схемы лечения. Ретроспективные исследования показали, что во время беременности примерно у $^1/_3$ женщин течение БА не меняется, у $^1/_3$ становится менее тяжелым, у оставшейся $^1/_3$ ухудшается. Увеличение перинатальной смертности при плохо контролируемой БА приводит к тому, что применение ЛС для достижения оптимального контроля БА оправдано даже в тех случаях, когда их безопасность при беременности не бесспорна. Лечение ингаляционными β_2-агонистами, теофиллином, кромогликатом натрия, ингаляционными ГКС не сопровождается увеличением частоты врожденных пороков развития плода.

Следует еще раз напомнить, что одно из центральных мест в лечении БА занимают **обучающие программы** и **диспансерное наблюдение**.

В настоящее время принят **ступенчатый подход к терапии БА** в связи с тем, что наблюдается значительное разнообразие тяжести течения БА не только у разных людей, но и у одного и того же человека в различное время. Цель данного подхода — достижение ремиссии и профилактика обострений БА с применением наименьшего количества ЛС. Количество и частоту приема ЛС увеличивают (ступень вверх), если течение БА ухудшается, и уменьшают (ступень вниз), если обострения БА отсутствуют.

При БА ЛС назначают для устранения и предотвращения симптомов обструкции

дыхательных путей. К таким ЛС относятся **базисные**, контролирующие течение заболевания, и **симптоматические средства**.

Базисные ЛС, принимаемые ежедневно, длительно, помогают достичь и сохранить контроль над течением персистирующей БА. Они включают:

- ГКС (ингаляционные, системные);
- ингаляционные β_2-агонисты длительного действия;
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- теофиллин пролонгированного действия.

В настоящее время **наиболее эффективными ЛС для достижения ремиссии и профилактики обострений БА являются ингаляционные ГКС**.

К **симптоматическим ЛС** (средства скорой или неотложной помощи, средства для быстрого облегчения состояния), устраняющим бронхоспазм и облегчающим сопутствующие симптомы (свистящие хрипы, чувство стеснения в грудной клетке, кашель), относятся ингаляционные и пероральные β_2-агонисты короткого действия, М-холинолитики, теофиллин короткого действия.

ЛС для лечения БА вводят различными путями, включая ингаляционный, пероральный и парентеральный. Основное преимущество при поступлении ЛС непосредственно в дыхательные пути при ингаляции — более эффективное создание высоких концентраций ЛС в дыхательных путях и сведение к минимуму системных побочных эффектов. При назначении беременным следует отдавать предпочтение ингаляционным формам введения ЛС. Аэрозольные ЛС для лечения представлены в виде ингаляторов-дозаторов аэрозолей, активируемых дыханием ингаляторов-дозаторов аэрозолей, ингаляторов-дозаторов сухих порошков и «влажных» аэрозолей, которые подаются через распылитель ингаляционных растворов (небулайзер). Использование буферной насадки (спейсера) улучшает поступление ЛС из ингалятора, дозирующего аэрозоль под давлением.

Ниже приведены схемы лечения БА в зависимости от степени тяжести

Интермиттирующая бронхиальная астма (ступень 1)

Назначение базисных ЛС не показано. Применяют симптоматические ЛС не чаще 1 раза в неделю:

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут ***или***
Тербуталин ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут ***или***
Фенотерол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут.

Фенотерол необходимо с осторожностью применять в I триместре беременности.

Перед предполагаемой физической нагрузкой или при контакте с аллергеном:

Кромоглициевая кислота ингаляционно 5—10 мг (1—2 дозы) ***или***
Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы).

При этом необходимо учитывать, что кромоглициевая кислота противопоказана в I триместре беременности.

Легкая персистирующая бронхиальная астма (ступень 2)

ЛС выбора:

Беклометазона дипропионат ингаляционно 250 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно ***или***
Будесонид ингаляционно 200 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно ***или***
Флунизолид ингаляционно 250 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно ***или***
Флутиказон ингаляционно 50—125 мкг 2 р/сут, длительно

±

Ипратропия бромид ингаляционно 40 мкг (2 дозы) 4 р/сут, длительно

+

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут.

Альтернативные ЛС:

Кромоглициевая кислота ингаляционно 5—10 мг (1—2 дозы) 4 р/сут, длительно ***или***

Недокромил натрия ингаляционно 2—4 мг (1—2 дозы) 2—4 р/сут, длительно ***или***
Теофиллин пролонгированного действия внутрь 200—350 мг 2 р/сут, длительно.

Персистирующая бронхиальная астма средней степени тяжести (ступень 3)

ЛС выбора:

Беклометазона дипропионат ингаляционно 250 мкг (1—2 дозы) 2—4 р/сут, длительно ***или***
Будесонид ингаляционно 200 мкг (1 доза) 2—4 р/сут, длительно ***или***
Флунизолид ингаляционно 500 мкг (2 дозы) 2— 4 р/сут, длительно ***или***
Флутиказон ингаляционно 125 мкг (1 доза[1]) 2—4 р/сут, длительно

\+

Салметерол ингаляционно 25—50 мкг (1—2 дозы) 2 р/сут, длительно ***или***
Формотерол ингаляционно 12—24 мкг (1—2 дозы) 2 р/сут, длительно

\+

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут

±

Теофиллин пролонгированного действия внутрь 200—350 мг 2 р/сут.

Тяжелая персистирующая бронхиальная астма (ступень 4)

ЛС выбора:

Беклометазона дипропионат ингаляционно 250 мкг (1 доза) 4 р/сут, длительно ***или***
Будесонид ингаляционно 200 мкг (1 доза) 4 р/сут, длительно ***или***
Флунизолид ингаляционно 500 мкг (2 дозы) 4 р/сут, длительно ***или***

[1] Следует принимать во внимание, что дозировка в данном ингаляторе может быть различной (25, 50, 100, 125, 250, 500 мкг).

Флутиказон ингаляционно 250 мкг (1 доза[1]) 2—3 р/сут, длительно

\+

Салметерол ингаляционно 25—50 мкг (1—2 дозы) 2 р/сут, длительно ***или***
Формотерол ингаляционно 12—24 мкг (1—2 дозы) 2 р/сут, длительно

\+

Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут

±

Теофиллин пролонгированного действия внутрь 200—350 мг 2 р/сут, длительно

±

Метилпреднизолон внутрь 20—40 мг (в зависимости от тяжести процесса) 1 р/сут, длительно ***или***
Преднизолон внутрь 5—30 мг (в зависимости от тяжести процесса) 1 р/сут, длительно.

Оценка эффективности лечения

Если в течение 3 месяцев на фоне проводимой терапии симптомы БА практически отсутствуют, а функциональные показатели внешнего дыхания находятся в пределах ожидаемых величин, то активность терапии можно снизить (сделать «шаг назад»). При неэффективности лечения переходят на более активные вмешательства (т.е. делают «шаг вперед»).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Зависят от применяемых ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Во время беременности нерационально назначение гипоаллергенной диеты, т.к.

[1] Следует принимать во внимание, что в ингаляторе может быть различная дозировка (25, 50, 100, 125, 250, 500 мкг).

она не снижает риска рождения ребенка с атопией, а также проведение специфической аллерговакцинации. При обострении БА назначение теофиллина парентерально неоправданно, если больная уже принимает его внутрь. При аспирининдуцированной БА необоснованно применение каких-либо системных ГКС, кроме дексаметазона.

К ЛС, назначение которых во время беременности противопоказано в связи с эмбриотоксичностью и тератогенностью, относятся адреналин, эфедрин, бромфенирамин, триамцинолон, бетаметазон.

Прогноз

Общий перинатальный прогноз для детей, рожденных матерями с компенсированной БА, сопоставим с прогнозом для детей, рожденных матерями, не болеющими БА. Плохо контролируемая БА приводит к повышению перинатальной смертности, увеличению числа преждевременных родов и рождению недоношенных детей.

Литература

1. *Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. Рус. мед. журн., 2000; 4. 166—173.*
2. *Бронхиальная астма и беременность: Пособие для врачей. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.*
3. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002.*
4. *Ефанов А.А., Федорова М.В., Малиновская В.В. и др. Нарушение функции системы интерферона у беременных с бронхиальной астмой: Материалы III Российского форума «Мать и дитя». М., 2001; 57—58.*
5. *Княжеская Н.П. Длительная терапия бронхиальной астмы. Рус. мед. журн., 1999; 17: 830—835.*
6. *Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма. Consilium medicum 2002; 4: 189—195.*
7. *Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты и бронхиальная астма. Клин. фармакол. и тер., 2000; 5: 57—59.*
8. *Мазурская М.Н., Шугинин И.О., Маркосян А.А. и др. Функция внешнего дыхания у матери и состояние внутриутробного плода и новорожденного при хронических неспецифических заболеваниях легких. Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин., 1996; 1: 22—25.*
9. *Молчанова Л.Г., Кириллов М.М., Сумовская А.Е. Хронические неспецифические заболевания легких, беременность и роды. Тер. арх., 1996; 10: 60—63.*
10. *Цой А.Н., Архипов В.В. Клиническая фармакология современных стимуляторов β_2-адренергических рецепторов. Клин. фармакол. и тер., 2000; 5: 40—47.*
11. *Шехтман М.М. Неотложная помощь при экстрагенитальной патологии у беременных. М.: МЕДпресс, 2001.*
12. *Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999.*

Глава 26. Внебольничная пневмония и беременность

Указатель описаний ЛС

Пневмония — острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких, наличием внутриальвеолярной экссудации и выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.

Эпидемиология

Ежегодно в РФ пневмонией заболевают 1,5 млн человек, диагноз устанавливается только у 500 000.

Женщины болеют пневмонией несколько реже, чем мужчины. Однако пневмония — самая частая неакушерская инфекционная причина материнской смертности. Точная частота пневмоний, осложняющих беременность, неизвестна, примерные цифры варьируют в широких пределах (от 1 на 367—1287 родов).

Классификация

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация пневмоний, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунной реактивности организма пациента. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие **виды пневмонии**:

- внебольничная пневмония (ВП);
- больничная (госпитальная, нозокомиальная) пневмония;
- аспирационная пневмония;
- пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета.

В акушерской практике чаще всего приходится иметь дело с ВП.

Этиология и патогенез

Вызывать ВП могут практически все известные в настоящее время инфекционные агенты.

Типичными возбудителями ВП являются:

- *Streptococcus pneumoniae* (30—50% случаев заболевания);
- *Haemophilus influenzae* (1—3% случаев).

Немаловажное значение в развитии этого заболевания имеют атипичные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila*), на долю которых приходится от 8 до 25% случаев ВП. Однако точно установить этиологическую значимость этих микроорганизмов в настоящее время сложно, т.к. ни один из микробиологических методов исследования, включая ПЦР, не позволяет идентифицировать всех потенциальных возбудителей ВП.

К **редким** (3—5%) **возбудителям** относятся:

- *Streptococcus pyogenes;*
- *Moraxella catarrhalis;*
- *Staphylococcus aureus;*
- *Klebsiella pneumoniae.*

В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa*.

Даже в специализированных пульмонологических стационарах этиологию ВП можно установить лишь у 50% пациентов. Это связано с тем, что классическими микробиологическими методами невозможно определить атипичных возбудителей. Кроме того, следует учитывать, что в 10—40% случаев ВП вызывает смешанная инфекция, а именно сочетание типичных бактериальных и «атипичных» возбудителей.

Противоречивым остается клиническое толкование ассоциированных инфекций: имеются свидетельства как более тяжелого течения ВП смешанной этиологии (типичный бактериальный и «атипичный» возбудители) по сравнению с монобактериальной ВП, так и отсутствие таковых.

По-прежнему не решен вопрос о роли энтеробактерий (*Esherichia coli, Proteus, Enterobacter*) в этиологии ВП, т.к. обычное микробиологическое исследование (посев) мокроты не позволяет отличить «микроба-свидетеля» (колонизацию) от «микроба-возбудителя» (истинная инфекция).

В норме у здоровых лиц кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, факторы неспецифического и специфического иммунитета препятствуют инфицированию нижних дыхательных путей патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

Причиной развития воспалительной реакции в респираторных отделах легких могут быть как снижение эффективности защитных сил макроорганизма, так и большое количество поступивших микроорганизмов и их повышенная вирулентность.

Выделяют следующие **патогенетические механизмы, с различной частотой ответственные за развитие пневмонии**:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение инфекции из внелегочного очага инфекции (эндокардит трехстворчатого клапана, септический тромбофлебит вен таза и др.);
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (например, абсцесса печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях легких.

Клинические признаки и симптомы

Клинические признаки ВП:

- острое начало;
- кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты;
- одышка в покое и при незначительной физической нагрузке;
- ремиттирующая лихорадка с ознобом;

- потливость;
- головная боль;
- слабость.

Течение ВП у беременных нередко бывает более тяжелым в связи со снижением дыхательной поверхности легких, высоким стоянием диафрагмы, ограничивающим экскурсию легких, дополнительной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ВП устанавливают на основании:

- характерных жалоб пациентки;
- данных физикального обследования;
- результатов лабораторных и клинических методов исследования.

При **физикальном обследовании** выявляют следующие признаки:

- учащенное дыхание;
- укорочение перкуторного звука над пораженным участком;
- бронхиальное дыхание, локальные мелкопузырчатые влажные хрипы при аускультации;
- усиление голосового дрожания.

Необходимые **лабораторные методы исследования**:

- клинический анализ крови — для ВП характерен лейкоцитоз;
- биохимический анализ крови обязательно проводят при тяжелом течении пневмонии, почечной и/или печеночной недостаточности, сахарном диабете, а также для своевременного выявления возможных побочных эффектов антибактериальной терапии;
- микроскопическое исследование мокроты может служить ориентиром в определении возбудителя и выборе противомикробных ЛС (выявление большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией);
- посев мокроты показан в случае, если при микроскопическом исследовании в поле зрения при малом увеличении выявлены более 25 полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток. Диагностически значимо выявление потенциального возбудителя в концентрации более 10^5 КОЕ/мл. Результаты бактериологического исследования могут быть получены через 3—4 суток;
- посев венозной крови (взятие крови производится из разных вен с интервалом 10 мин) показан при тяжелом течении пневмонии;
- определение чувствительности к противомикробным ЛС микрофлоры, выделенной из мокроты и крови, позволяет скорректировать лечение, особенно при неэффективности эмпирической терапии;
- некультуральные методы идентификации атипичных возбудителей ВП (*M. pneumoniae, C. pneumoniae, Legionella* spp.):
  - — реакция непрямой иммунофлуоресценции;
  - — определение легионеллезного антигена в моче;
  - — серологические реакции (определение антител к возбудителям в сыворотке крови);
  - — ПЦР.

Бронхоскопия показана при пневмонии у пациенток с иммунодефицитом, подозрении на туберкулез легких в отсутствие продуктивного кашля, раке легкого, аспирации и инородном теле бронха и др.

УЗИ сердца и органов брюшной полости осуществляют при дифференциальной диагностике сепсиса и эндокардита.

Рентгенографию легких в 2 проекциях применяют при беременности только **по особым показаниям** (тяжелое течение ВП и неэффективность проводимой терапии).

Дифференциальный диагноз

На основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования ВП дифференцируют от:

- застойной сердечной недостаточности;
- тромбоэмболии ветвей легочной артерии;
- рака легкого;
- саркоидоза;
- лекарственных поражений легких и др.

Клинические рекомендации

Основным методом лечения пневмонии является **антибактериальная терапия**, которую следует начинать без промедления сразу после установления диагноза. В большинстве случаев применяют эмпирическую терапию, а при выборе ЛС ориентируются на следующие критерии:

- наиболее вероятный возбудитель заболевания с учетом его предполагаемой лекарственной устойчивости (на основании локальных эпидемиологических данных);
- особенности клинического течения и степень тяжести заболевания;
- срок беременности;
- аллергологический анамнез;
- сопутствующие заболевания;
- стоимость ЛС.

Продолжительность лечения зависит от нескольких факторов:

- возбудителя ВП;
- ответа на терапию;
- наличия сопутствующих заболеваний и осложнений.

Доза и частота введения ЛС должны быть соизмеримы с интенсивностью патологического процесса.

Лечение ВП может проводиться как в амбулаторных, так и стационарных условиях.

Фармакотерапия внебольничной пневмонии легкой и средней степени тяжести в амбулаторных условиях

ЛС выбора:

Азитромицин внутрь 0,5 г 1 р/сут, 3 сут **или**
Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут, 7—10 сут
или
Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 10—14 сут
или
Спирамицин внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут.

Альтернативные ЛС:

Цефуроксим внутрь 0,5 г 2 р/сут, 10—14 сут.

При подозрении на макроаспирацию рекомендуется комбинированное лечение

Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут, 2—3 нед
\+
Спирамицин внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 2—3 нед.

Фармакотерапия внебольничной пневмонии в стационарных условиях в отделениях общего профиля

Показания к госпитализации беременных с ВП можно разделить на 3 группы:

- **непосредственно связанные с тяжелым течением ВП:**
  - — нарушение сознания;
  - — частота дыхания более 30 в минуту;
  - — частота сердечных сокращений более 125 уд/мин;
  - — артериальная гипотония (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.);
  - — нестабильная гемодинамика;
  - — температура тела ниже 35° С или выше 40° С;
  - — количество лейкоцитов периферической крови менее 4×10^9/л или более 20×10^9/л;
  - — уровень гемоглобина менее 90 г/л, гематокрит менее 30%;
  - — гипоксемия или гиперкапния;
  - — уровень креатинина сыворотки крови более 176,7 мкмоль/л или мочевины крови более 7 ммоль/л;
  - — возможная аспирация;
  - — плевральный выпот;
  - — многодолевое поражение легкого;
  - — септикопиемия;
  - — септический шок;
  - — неэффективность амбулаторного лечения в течение 3 суток;
- **связанные с наличием сопутствующих соматических заболеваний:**
  - — хроническая обструктивная болезнь легких;
  - — гипертоническая болезнь и сердечно-сосудистые заболевания, особенно осложненные сердечной недостаточностью;
  - — цереброваскулярные заболевания;
  - — хронические гепатиты;

— хронические нефриты, острая или хроническая почечная недостаточность;
— сахарный диабет;
— системные заболевания соединительной ткани;
— наркомания, алкоголизм;
— дефицит массы тела;

- **связанные с осложненным течением беременности:**
  — токсикоз средней и тяжелой степени;
  — угроза прерывания беременности;
  — фетоплацентарная недостаточность;
  — острая и хроническая внутриутробная гипоксия плода;
  — задержка внутриутробного развития плода.

При принятии решения следует также учитывать социальные и бытовые условия пациентки, ее пожелания относительно места лечения. Однако необходимо учитывать, что в первые 3 дня амбулаторного лечения беременная нуждается в ежедневном осмотре терапевтом или патронаже высококвалифицированной медицинской сестрой. Очевидно, что госпитализации подлежит большинство беременных с ВП.

При лечении ВП в отделениях общего профиля возможно проведение «ступенчатой терапии», предусматривающей двухэтапное применение противомикробных ЛС: переход с парентерального на пероральный путь введения с учетом клинического состояния беременной. Этот переход допустим при клиническом улучшении состояния, стабилизации гемодинамики, возможности самостоятельного приема пищи и отсутствии нарушения всасывания.

ЛС выбора:

Ампициллин в/м 1 г 4 р/сут, 2—4 сут
или
Ампициллин/сульбактам в/м 1,5 г 4 р/сут, 2—4 сут

+

(после окончания курса)
Ампициллин внутрь 0,25—0,5 г 4 р/сут, 7—10 сут

или

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 2—4 сут, затем внутрь 625 мг 3 р/сут 7—10 сут

или

Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 2—4 сут, затем внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 7—10 сут

или

Цефуроксим в/в 0,5—1 г 2 р/сут, 2—4 сут, затем внутрь 0,5 г 2 р/сут, 7—10 сут.

Альтернативные ЛС:

Цефепим в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут
или
Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут
или
Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 10—14 сут

±

Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут

или

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 10—14 сут.

Фармакотерапия внебольничной пневмонии в отделении интенсивной терапии

Показаниями к лечению ВП в условиях отделения интенсивной терапии являются следующие состояния:

- частота дыхания более 30 в минуту;
- систолическое АД менее 90 мм рт. ст.;
- двусторонняя или многодолевая пневмония;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких;
- септический шок или необходимость введения вазопрессорных ЛС более 4 ч;
- острая почечная недостаточность.

ЛС выбора:

Цефепим в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут
или
Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут
или
Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 10—14 сут

+

Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут.

При наличии клинических и эпидемиологических данных, позволяющих с большой долей вероятности предположить ВП определенной этиологии, или при неэффективности стартовой эмпирической АТ (после получения результатов бактериологического исследования мокроты)

возможно проведение терапии, направленной на эрадикацию определенного возбудителя.

Внебольничная пневмония, вызванная S. pneumoniae

ЛС выбора:

Амоксициллин внутрь 0,5 г 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Бензилпенициллин в/в 2000 000 ЕД 4 р/сут, 5—10 сут ***или***
Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7—10 сут ***или***
Спирамицин внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Цефуроксим внутрь 0,5 г 2 р/сут, 7—10 сут ***или***
Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 5—10 сут ***или***
Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 5—10 сут.

Альтернативные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут, 5—10 сут ***или***
Имипенем/циластатин в/в 0,5 г 3—4 р/сут, 5—10 сут ***или***
Меропенем в/в 0,5 г 3—4 р/сут, 5—10 сут ***или***
Пиперациллин/тазобактам в/в 2,5 г 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Цефазолин в/в 1 г 3 р/сут, 5—10 сут.

АТ пневмококковой пневмонии должна продолжаться не менее 3 дней после стойкой нормализации температуры тела.

Внебольничная пневмония, вызванная H. influenzae

ЛС выбора:

Ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г 4 р/сут, 10—14 сут ***или***
Пиперациллин/тазобактам в/в 2,5 г 3 р/сут, 10—14 сут ***или***
Цефепим в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут ***или***
Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут ***или***
Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 10—14 сут ***или***
Цефуроксим в/в 0,5 г 2 р/сут, 10—14 сут.

Альтернативные ЛС:

Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут.

Внебольничная пневмония, вызванная M. catarrhalis

Ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г 4 р/сут, 10—14 сут ***или***
Пиперациллин/тазобактам в/в 2,5 г 3 р/сут, 10—14 сут ***или***
Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут ***или***
Цефепим в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут ***или***
Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут ***или***
Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 10—14 сут.

Внебольничная пневмония, вызванная C. pneumoniae, Legionella spp., M. pneumoniae

Азитромицин внутрь 0,5 г 1 р/сут, 3 сут ***или***
Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 2—3 нед ***или***
Спирамицин в/в или внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 2—3 нед.

Внебольничная пневмония, вызванная P. aeruginosa

ЛС выбора:

Имипенем/циластатин в/в 0,5 г 3—4 р/сут, 10—14 сут ***или***
Меропенем в/в 0,5 г 3—4 р/сут, 10—14 сут ***или***
Пиперациллин/тазобактам в/в 2,5 г 3 р/сут, 10—14 сут ***или***
Цефтазидим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут

±

Гентамицин в/м 80 мг 2 р/сут, 10—14 сут.

Альтернативные ЛС:

Гентамицин в/м 80 мг 2 р/сут, 10—14 сут

\+

Цефтазидим в/в 1 г 3 р/сут 10—14 сут

\+

Спирамицин в/в или внутрь 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут.

Внебольничная пневмония, вызванная S. aureus

ЛС выбора:

Оксациллин в/в или в/м 2 г 4 р/сут, 10—14 сут.

Альтернативные ЛС:

Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут **или**

Спирамицин в/в 3000 000 МЕ 3 р/сут, 10—14 сут **или**

Цефазолин в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут **или**

Цефуроксим в/в 0,5 г 2 р/сут, 10—14 сут.

Внебольничная пневмония, вызванная бактериями семейства Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter)

ЛС выбора:

Имипенем/циластатин в/в 0,5 г 3—4 р/сут, 10—14 сут **или**

Меропенем в/в 0,5 г 3—4 р/сут, 10—14 сут

или

Гентамицин в/м 80 мг 2 р/сут, 10—14 сут

\+

Цефепим в/в 1 г 2 р/сут, 10—14 сут **или**

Цефотаксим в/в 1 г 3 р/сут, 10—14 сут **или**

Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут, 10—14 сут.

Альтернативные ЛС:

Ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г 4 р/сут, 10—14 сут **или**

Пиперациллин/тазобактам в/в 2,5 г 3 р/сут, 10—14 сут.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают по динамике клинико-лабораторных показателей (кашель, одышка, температура тела, количество лейкоцитов периферической крови).

Наиболее четким критерием эффективности терапии являются **сроки нормализации температуры тела**:

- у молодых беременных с пневмококковой пневмонией — в среднем через 2,5 суток после начала лечения (через 6—7 суток при осложненном течении);
- в большинстве случаев микоплазменной пневмонии — на 1—2-е сутки терапии.

Роль рентгенологических методов исследования при оценке эффективности терапии низка как из-за резких ограничений применения этого метода при беременности, так и из-за медленной динамики инфильтративных изменений (при пневмококковой пневмонии сохраняются в течение 4 недель, при легионеллезной — 7—12 недель).

Неэффективность терапии может быть связана с:

- ошибочным диагнозом пневмонии;
- устойчивостью возбудителя к используемым противомикробным ЛС;
- небактериальной этиологией пневмонии (грибы, вирусы);
- суперинфекцией;
- развитием гнойных осложнений (эмпиема плевры);
- неверным выбором антибиотика, дозы и пути его введения;
- нарушением режима приема антибиотиков и др.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты **противомикробных ЛС** включают:

- желудочно-кишечные осложнения (тошнота, рвота, диарея, ощущение переполнения желудка, стоматит, глоссит, псевдомембранозный колит, транзиторное повышение уровня билируби-

на и печеночных ферментов в сыворотке крови, гепатит, желтуха, дисбактериоз);
- сердечно-сосудистые осложнения и нарушения кроветворения и гемостаза (кардиоваскулярный коллапс, гемолитическая анемия, лейко-, тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, положительный прямой тест Кумбса);
- аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, мультиформная эритема, анафилактический шок, коллапс и другие анафилактоидные реакции, бронхоспазм);
- прочие побочные реакции (повышение температуры тела, тендинит, миалгиия, артралгия, головная боль, бессонница).

Ошибки и необоснованные назначения

Антибактериальные ЛС, применение которых во время беременности противопоказано:
- доксициклин;
- ко-тримоксазол;
- сульфаниламиды;
- фторхинолоны.

Нерационально использовать комбинации бактерицидных (пенициллин) и бактериостатических (эритромицин) антибиотиков, а также использование фиксированной комбинации ампиокса, в которой доза оксациллина недостаточная.

Нистатин или флуконазол (применяют с осторожностью лишь в конце беременности) назначают только при микотическом воспалении в полости рта, влагалище и пр.

Отсутствуют соответствующие доказательства целесообразности длительного применения нестероидных противовоспалительных средств и ненаркотических анальгетиков, а также биогенных стимуляторов и антигистаминных ЛС.

Применение аминогликозидов, карбапенемов, гликопептидов, цефалоспоринов, азитромицина в первой половине беременности допустимо лишь в том случае, когда ожидаемый эффект от терапии превышает потенциальный риск для плода.

Прогноз

Статистические данные отсутствуют.

Прогноз благоприятный при своевременно начатой и адекватной терапии ВП.

Прогноз неблагоприятный при тяжелом осложненном течении ВП на фоне сопутствующих хронических заболеваний внутренних органов и осложненного течения беременности.

Литература

1. *Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний. Consilium medicum 2001; 12: 569—572.*
2. *Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер., 2001; 1: 54—67.*
3. *Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Consilium medicum 2002; 4: 180—185.*
4. *Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999.*
5. *Яковлев С.В. Формуляр антибактериальной терапии и профилактики инфекций в акушерстве и гинекологии. Инфекция и антимикроб. тер., 2001; 3: 1—4.*

Глава 27. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИПТП, болезнь Верльгофа) — заболевание аутоиммунной природы, вызываемое одним или более антитромбоцитарными антителами (АТ-АТ) и/или циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), обычно воздействующими на мембранные гликопротеиновые структуры тромбоцитов и вызывающими разрушение их клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Симптомы ИПТП описал еще Гиппократ, но только в 1735 г. П.Г. Верльгоф выделил ИПТП как самостоятельную нозологическую единицу и описал ее как «болезнь пятнистых геморрагий» у молодых женщин. Он также описал случаи спонтанного и полного выздоровления. А почти через 150 лет было доказано, что причиной геморрагий при болезни Верльгофа является уменьшение количества тромбоцитов в циркулирующей крови.

Эпидемиология

По опубликованным данным, распространенность ИПТП среди взрослых колеблется от 1 до 13 на 100 000 человек. Среди больных преобладают женщины в соотношении 4:1, а в репродуктивном возрасте это соотношение возрастает до 9:1.

ИПТП наиболее часто (в 40% случаев) является причиной геморрагического синдрома как в гематологической, так и акушерской практике.

Классификация

По течению выделяют **острые** (продолжающиеся менее 6 месяцев) и **хронические** формы ИПТП. Последние подразделяют на варианты:
- с редкими рецидивами;
- с частыми рецидивами;
- с непрерывно рецидивирующим течением.

У большинства (80—90%) беременных наблюдается хроническая форма ИПТП, у 10% острая форма.

По периоду болезни выделяют **обострение (криз)**, **клиническую компенсацию** (отсутствие проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении) и **клинико-гематологическую ремиссию**.

Этиология

Выявить явные причины возникновения заболевания, как правило, не представляется возможным. Предполагается сочетанное воздействие факторов окружающей среды, таких как стресс, фотосенсибилизация, радиация, нерациональное питание и др., а также генетических и гормональных. По данным некоторых авторов, в развитии ИПТП немаловажную роль играет наследственная предрасположенность — передаваемая по аутосомно-доминантному типу качественная неполноценность тромбоцитов. Пусковым механизмом ИПТП, возможно, является активация вирусов.

Патогенез

Для ИПТП характерна повышенная деструкция тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам. Результаты некоторых исследований доказывают связь с HLA-системой, дефицитом IgG-2, аномальными компонентами комплемента, особенно С4. Среди конкретных механизмов болезни доказано влияние иммунных нарушений Т-клеточной системы и продукции цитокинов, которые принимают участие в активации и дифференциации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. Последнее ведет к гиперпродукции различных антител, аутоантител и образованию ЦИК, которые, откладываясь на базальных мембранах тромбоцитов, вызывают их повреждение; это приводит к высвобождению новых антигенов, к которым формируются новые антитела и иммунные комплексы, создавая, таким образом, порочный круг.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание обычно характеризуется внезапным появлением **геморрагического синдрома** по микроциркуляторному типу у больной, которая в других отношениях абсолютно здорова. Геморрагический синдром обычно представлен:

- кожными геморрагиями (петехии, пурпура, экхимозы);
- кровоизлияниями в слизистые оболочки;
- кровотечениями из слизистых оболочек (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, маточные, реже — мелена, гематурия).

При физикальном обследовании, кроме геморрагического синдрома, другие синдромы поражения (интоксикация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) не выявляются.

ИПТП протекает, как правило, хронически, характеризуется постепенным началом, длительным рецидивирующим течением, относительной устойчивостью к большинству методов лечения.

Обострение ИПТП возникает чаще во время беременности, причем в первой ее половине, реже — после окончания беременности (как после родов, так и после абортов и, как правило, не в первые дни, а через 1—2 месяца после окончания беременности). Снижение частоты обострений ИПТП во II и III триместрах беременности, вероятно, объясняется повышением уровня глюкокортикоидов в крови и продолжительности их циркуляции в материнском организме в эти периоды гестации из-за замедления метаболизма, а также физиологической повышенной готовностью организма к тромбообразованию и повышением активности плазменных факторов свертывания крови.

Основными факторами, определяющими риск возникновения обострения во время беременности, являются:

- наличие к моменту зачатия признаков активности (клинической и гематологической) тромбоцитопенического процесса;
- предшествующая неадекватная терапия ИПТП;
- активация вирусной инфекции;
- наличие очагов хронической инфекции в организме беременной.

При клинических и гематологических признаках активности болезни в момент зачатия риск обострения возрастает до 45%, тогда как при наступлении беремен-

ности на фоне полной ремиссии обострение ИПТП возникает в 12% случаев. Спленэктомия, произведенная до беременности, значительно улучшает прогноз заболевания у матери, и, как правило, у 60% таких больных обострения болезни не происходит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ИПТП основывается на клинической картине и установленных лабораторных критериях, отражающих повышенную продукцию и усиленный распад тромбоцитов, включая:

- клинические проявления остро возникающей кровоточивости кожи и слизистых оболочек;
- снижение количества тромбоцитов в периферической крови;
- отсутствие изменений костного мозга с нормальным или увеличенным количеством мегакариоцитов (при анализе миелограммы);
- наличие свободных или связанных АТ-АТ и ЦИК.

Между числом тромбоцитов и клинической симптоматикой заболевания существует взаимосвязь:

- при числе тромбоцитов более 50×10^9/л заболевание протекает бессимптомно;
- при числе тромбоцитов от 30×10^9/л до 50×10^9/л у больных наблюдается склонность к образованию кровоподтеков при малейшей травме;
- при числе тромбоцитов от 10×10^9/л до 30×10^9/л отмечаются спонтанные кровоизлияния и меноррагии, удлиняется время кровотечения после повреждения;
- при числе тромбоцитов менее 10×10^9/л появляются кровотечения из слизистых оболочек (носовые, десневые, желудочно-кишечные, мочеполовые), высок риск развития внутричерепных кровоизлияний.

Научно обоснованных данных о точности и достоверности диагностических тестов, применяемых при ИПТП, мало. Как правило, для постановки окончательного диагноза необходимо **подтвердить наличие изолированной тромбоцитопении** и исключить другие возможные ее причины, анализируя данные анамнеза, объективного обследования, результаты клинического анализа крови и мазка периферической крови. Данных о прогностической значимости или эффективности дополнительных методов исследования (например, выявление анти-ДНК, антикардиолипиновых антител и АТ-АТ, проба Кумбса, уровни иммуноглобулинов) в типичных случаях ИПТП нет.

В миелограмме при ИПТП изменений не отмечается, выявляется нормальное или повышенное количество мегакариоцитов, что доказывает тромболитический характер тромбоцитопении. В связи с этим исследование костного мозга необходимо проводить лишь при наличии симптомов, указывающих на возможность другого диагноза: снижение массы тела, боли в костях, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, хроническое течение болезни в сочетании с анемией, лейкопенией или лейкоцитозом. Аспирация костного мозга является обязательной для тех больных, которым показана терапия ГКС. Поскольку вирусы ветряной оспы, кори, краснухи, ЦМВ, вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), парвовирус типа В19 могут вызвать ИПТП, должно проводиться тестирование на эти инфекции, особенно в случае хронической ИПТП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями:

- лейкозом;
- апластической анемией;
- гемолитико-уремическим синдромом;
- синдромом Вискотта—Олдрича;
- анемией Фанкони;
- TAR-синдромом (тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости);
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой;
- системной красной волчанкой;
- синдромом Казабаха—Меррита;

- аномалиями Мея—Хеглина, Бернара—Сулье;
- синдромом Фишера;
- миелодиспластическим синдромом;
- ВИЧ-инфекцией;
- вирусными инфекциями (ЦМВ, ВЭБ, парвовирус типа В19).

Необходимо также исключить факторы, способные вызывать вторичную тромбоцитопению или увеличение селезенки (антифосфолипидный синдром, лимфолейкоз, миелодисплазия, аутоиммунный тиреоидит, вирусный гепатит С, гаммаглобулинемия, лечение некоторыми ЛС, посттрансфузионная тромбоцитопения, врожденная и наследственная тромбоцитопения). В отличие от тромбоцитопатии при тромбоцитопении функция тромбоцитов не нарушена.

Клинические рекомендации

Все беременные, страдающие ИПТП с любыми проявлениями геморрагического синдрома, должны быть госпитализированы.

В силу того что ИПТП является результатом сложного иммунологического конфликта по типу аутоиммунной агрессии, все имеющиеся методы лечения направлены на различные звенья патологического процесса и действуют по пути либо более глубокого и полного подавления выработки аутоантител и ЦИК, либо их механического удаления, а также возможного воздействия на процессы центральной регуляции иммунитета.

При лечении беременной, страдающей ИПТП, необходимо стремиться поддерживать **число тромбоцитов на «безопасном» уровне — 30×10^9/л.** Однако, если во время родов планируется использование некоторых видов анестезии (например, эпидуральной), желательно, чтобы количество тромбоцитов было более высоким (от 50×10^9/л до 100×10^9/л).

Целью терапии и/или наблюдения является профилактика тяжелых кровотечений (внутричерепного кровоизлияния или кровотечения из слизистых оболочек с развитием тяжелой постгеморрагической анемии), угрожающих жизни больной, в течение периода тромбоцитопении. При наличии любого из этих осложнений терапия должна быть начата немедленно, вне зависимости от количества тромбоцитов. При тромбоцитопении в отсутствие геморрагического синдрома лечение, как правило, не требуется.

К основным методам лечения относятся:

- проведение комплексной медикаментозной терапии (ГКС, иммуноглобулины, ангиопротекторы);
- выполнение спленэктомии в отсутствие устойчивого и продолжительного эффекта от проведения комплексной консервативной терапии в течение 3—4 недель при непрерывно рецидивирующем течении хронической ИПТП или частых обострениях с кровотечениями из слизистых оболочек.

Во время беременности **спленэктомия** показана и проводится по жизненным показаниям со стороны матери, причем предпочтительнее во II триместре беременности, т.к. спленэктомия, выполняемая в I триместре, повышает риск самопроизвольных выкидышей, а в III триместре становится технически очень сложной и повышает риск преждевременных родов и мертворождений. В случаях, если выраженный геморрагический синдром развивается в III триместре беременности, то после энергичной медикаментозной подготовки производят спленэктомию, сочетая ее с кесаревым сечением.

Показаниями к спленэктомии являются:

- частые обострения с кровотечениями из слизистых оболочек при количестве тромбоцитов менее 30×10^9/л;
- некупирующееся профузное кровотечение любой локализации или угрозе кровоизлияния в ЦНС и жизни больной;
- маточное кровотечение, некупирующееся консервативными методами, в послеродовом периоде.

В настоящее время спленэктомию проводят трансторакальным доступом со вскрытием грудной полости и диафрагмы и гораздо реже — верхнесрединной лапаротомией. Во время операции должны быть удалены все добавочные селезенки,

в противном случае тромбоцитопения будет сохраняться.

Плазмаферез показан больным, полностью резистентным к медикаментозной терапии или зависимым от больших доз ГКС, а также тем лицам, у которых определяются высокие титры АТ-АТ.

Основные рекомендации по лечению ИПТП у беременных:

- больным с числом тромбоцитов больше 50×10^9/л лечение обычно не требуется, им не следует назначать ГКС или иммуноглобулины в качестве начальной терапии;
- если число тромбоцитов составляет 30×10^9/л — 50×10^9/л на протяжении I и II триместров беременности, то вышеуказанные ЛС также не показаны (за исключением больных с высоким риском кровотечения, включая лиц с сопутствующей АГ, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и лиц, ведущих активный образ жизни);
- лечение показано всем беременным с числом тромбоцитов менее 10×10^9/л на любом сроке беременности, а также тем, у кого оно равно 10×10^9/л — 30×10^9/л во II и III триместрах беременности или имеется кровотечение;
- в/в введение иммуноглобулина целесообразно в качестве начальной терапии в том случае, когда число тромбоцитов менее 10×10^9/л на протяжении III триместра или когда оно равно 10×10^9/л — 30×10^9/л и имеется кровотечение;
- если у беременной, несмотря на лечение ГКС и высокими дозами иммуноглобулина в течение 4—5 недель, число тромбоцитов остается менее 30×10^9/л и продолжается кровотечение, следует выполнить спленэктомию;
- если у беременной накануне спленэктомии продолжается кровотечение, а уровень тромбоцитов менее 10×10^9/л, то до операции целесообразно назначить парентерально высокие дозы иммуноглобулина и ГКС в пульсовом режиме в дозе 1 г/сут в течение 3 дней;
- если симптомы ИПТП сохраняются после проведения комплексной консервативной терапии и спленэктомии, то беременность следует прервать и приступать к лечению больных цитостатиками, иммуносупрессантами и др.

Для лечения кровотечений, угрожающих жизни больной, в качестве начальной терапии используются:

- ГКС в высоких дозах или пульс-терапия;
- иммуноглобулин человека нормальный в/в;
- сочетание ГКС и иммуноглобулина человека нормального в/в;
- экстренная спленэктомия (по жизненным показаниям, прежде всего при внутричерепном кровоизлиянии и его угрозе, а также при профузном кровотечении любой локализации).

Трансфузии тромбоцитной массы не показаны из-за сенсибилизации и резкого повышения образования АТ-АТ за исключением эпизодов развившегося профузного кровотечения с целью создания гемостатической пробки.

Симптоматическая терапия

На протяжении всей беременности необходимо проводить симптоматическую терапию, особенно у больных с непрерывно рецидивирующим течением заболевания, включающую чередование курсов фитотерапии (крапива, тысячелистник, шиповник, пастушья сумка, арника и др.), а также использование препаратов железа (для коррекции железодефицитных состояний), местных способов остановки кровотечений, ангиопротекторов и ингибиторов фибринолиза:

Аскорбиновая кислота/рутозид внутрь 0,05 г 4 р/сут, длительно

или

Этамзилат натрия внутрь 250 мг 3 р/сут, длительно

±

Аминокапроновая кислота внутрь 0,2—0,5 г/кг 1 р/сут, длительно.

Иммуносупрессивная терапия ГКС

При усугублении кожного геморрагического синдрома в процессе наблюдения за больной и/или в случае присоединения кровотечения показана иммуносупрессивная терапия ГКС, которые нарушают

взаимосвязь между поверхностью тромбоцита и АТ-АТ, уменьшают продукцию АТ-АТ селезенкой, печенью, костным мозгом, уменьшают проницаемость и степень повреждения эндотелия, снижают селезеночную секвестрацию тромбоцитов и деструкцию тромбоцитов фагоцитами.

ЛС выбора при назначении ГКС являются преднизолон и метилпреднизолон ввиду их относительно малой способности проникать через фетоплацентарный барьер и меньшего количества побочных эффектов:

Преднизолон внутрь 0,5—1 мг/кг/сут (с учетом суточного биоритма — 2/3 суточной дозы в утренние часы), 4 нед, затем снижать дозу по 5 мг/нед до достижения дозы 10—15 мг/сут, 3—4 мес.

Четырехнедельный срок терапии ГКС в полной дозе определяется периодом полураспада АТ-АТ, который составляет 3—4 недели.

Лечение проводят под контролем уровня тромбоцитов, показателей гемостаза и титра АТ-АТ и ЦИК.

Снижение количества тромбоцитов на фоне уменьшения дозы ГКС не является показанием к возврату прежней дозы. В случае достижения только клинической ремиссии продолжение терапии ГКС в прежней дозе до нормализации количества тромбоцитов нецелесообразно, т.к. пролонгированное лечение ГКС подавляет продукцию тромбоцитов и способствует развитию осложнений.

При наличии у больной тяжелых кровотечений начальная доза ГКС может составлять 3—5 мг/кг/сут в течение 3—5 дней до купирования геморрагического синдрома; в дальнейшем ЛС применяют в дозе 2 мг/кг/сут.

Альтернативным методом лечения в тяжелых ситуациях может быть пульс-терапия:

Метилпреднизолон в/в капельно в течение 20 мин 30 мг/кг/сут, 3 сут, до купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов до безопасного уровня (более 30×10^9/л).

Пульс-терапия и применение ГКС в дозе 3—5 мг/кг/сут могут быть использованы при рецидиве тромбоцитопении и геморрагического синдрома после завершения начального курса ГКС.

Особого рассмотрения требует **тактика ведения больных в день родоразрешения**.

Всем больным в день родоразрешения и последующие 2 дня (т.е. всего в течение 3 дней) дополнительно необходимо парентеральное введение ГКС по следующей схеме.

В день родоразрешения:

Гидрокортизон в/в 250 мг, однократно ***или***

Преднизолон в/в 60 мг, однократно (при сохранении основной дозы преднизолона, принимаемой внутрь до родоразрешения).

В 1-й и 2-й дни после родов:

Гидрокортизон в/в 125 мг 1 р/сут, 2 сут ***или***

Преднизолон в/в 30 мг 1 р/сут, 2 сут (при сохранении основной дозы преднизолона, принимаемой внутрь до родоразрешения).

Всем больным, принимавшим ГКС во время беременности, после родоразрешения, учитывая вероятность обострения заболевания, рекомендуется продолжать прием преднизолона в прежней дозе в течение не менее 2 месяцев; затем дозу ЛС медленно снижают под контролем уровня тромбоцитов в крови и показателей гемостазиограммы.

Терапия иммуноглобулинами

В случае резистентности к терапии ГКС возможно использование лечебных доз иммуноглобулинов:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно (10—20 капель/мин) 0,4—0,6 г/кг 1 р/сут, 3—5 сут.

В экстренных ситуациях дозу иммуноглобулинов увеличивают:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно (10—20 капель/мин) 1 г/кг 1 р/сут, 2 сут.

Иммуноглобулин не вводят при количестве тромбоцитов более 30×10^9/л.

В настоящее время существуют **3 основные гипотезы, объясняющие механизм патогенетического действия иммуноглобулина при ИПТП**. К ним относятся:

- неспецифическая блокада иммуноглобулинами рецепторов клеток, фагоцитирующих тромбоциты;
- модулирующее воздействие на активность Т-хелперов и Т-супрессоров, вследствие чего угнетается синтез аутоантител; подавляется аутоиммунный процесс;
- нейтрализация АТ-АТ.

Оценка эффективности лечения

Эффект от **введения иммуноглобулинов** человека достаточно быстрый, буквально на 2—3-е сутки после начала терапии, эффективность его составляет 80—90%, но повышение количества тромбоцитов носит временный характер (продолжительность 45—60 дней).

При выполнении **спленэктомии** клинико-лабораторная ремиссия достигается у 70—90% больных. Эффект спленэктомии связывают в основном с выпадением двух ее основных функций: источника АТ-АТ и органа деструкции тромбоцитов.

После **плазмафереза** у всех больных быстро исчезают геморрагические проявления. Затем отмечается значительное снижение уровня АТ-АТ, причем сначала снижается уровень или исчезают фиксированные, а затем циркулирующие антитела. Это происходит, по-видимому, в результате того, что путем плазмафереза не только механически удаляются антитела, но и нарушается взаимосвязь фиксированных антител в плазме с последующим их удалением. Одновременно снижается уровень ЦИК, прослеживается тенденция к нормализации исходно измененных уровней Т- и В-лимфоцитов, снижается уровень компонентов системы комплемента и повышается уровень тромбоцитов. Уровень тромбоцитов обычно повышается в периоде от 2 недель до 2 месяцев после проведенного лечения. Дополнительное применение ГКС удлиняет эффект от лечения.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Больные обычно хорошо переносят лечение высокими дозами иммуноглобулина. Однако в литературе имеются сведения о развитии острой почечной недостаточности на фоне терапии высокими дозами ЛС у больных ИПТП, ранее не страдавших заболеваниями почек, для лечения которой приходится прибегать к гемодиализу. Поэтому при назначении высоких доз иммуноглобулина следует контролировать функцию почек и печени. Имеются также сообщения о развитии индуцированного гемолиза на фоне применения иммуноглобулинов.

Ошибки и необоснованные назначения

Частой ошибкой в лечении ИПТП является применение ГКС в неадекватных дозах и неправильной продолжительности.

Необоснованно частое использование компонентов крови в профилактических целях.

Больным с ИПТП противопоказаны прививки живыми вирусными вакцинами. Не рекомендуются смена климата, повышенная инсоляция. У всех больных должны быть исключены аспирин и другие антиагреганты, антикоагулянты и ЛС нитрофуранового ряда. Следует проводить санацию хронических очагов инфекции, профилактику ОРВИ. Не следует выполнять в/м инъекции.

Прогноз

Беременность и ее исходы в большинстве (70%) случаев не вызывают ухудшения состояния больных с ИПТП. Опасных кровотечений не возникает, наблюдается стойкая клиническая и гематологическая ремиссия. Обострение и ухудшение течения ИПТП в связи с беременностью возникает в 30% случаев.

Выделяют **факторы, способствующие переходу заболевания в хроническую форму**:

- неадекватная терапия ГКС — начальная доза менее 2 мг/кг/сут, длительность курса ГКС в полной дозе менее 3 недель;
- переливание тромбоцитной массы;
- персистенция вирусов;
- хронические очаги инфекции;
- социально-бытовые факторы, определяющие эмоциональный статус больной.

В случае значительного снижения числа тромбоцитов возрастает риск развития профузных кровотечений с развитием тяжелой постгеморрагической анемии, представляющей угрозу для жизни больной. Основная причина смерти, хотя и достаточно редкая (менее 1% при ИПТП), — внутричерепные кровоизлияния. Факторы риска развития данного осложнения включают крайнюю степень выраженности кожного геморрагического синдрома с локализацией петехий на ушах, слизистой оболочке полости рта, кровоизлияния в склеру, кровотечения из слизистых оболочек при количестве тромбоцитов менее 10×10^9/л.

Литература

1. *Арайя Л.С. Внутричерепные кровоизлияния при иммунной тромбоцитопенической пурпуре. Гематол. и трансфузиол., 1998; 3: 40.*
2. *Ващенко Т.Ф., Плахута Т.Г., Цымбал И.Н. и др. Значение иммунокорригирующей терапии препаратами интерферона в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей. Гематол. и трансфузиол., 1999; 1: 9—14.*
3. *Донюш Е.К. Современное состояние вопроса об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей. Педиатрия, 1999; 2: 56—77.*
4. *Имбах П. Диагноз и лечение хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры. Гематол. и трансфузиол., 1998; 3: 27—31.*
5. *Мазурин А.В. Тромбоцитопеническая пурпура у детей. М., 1971.*
6. *Решетникова М.Н., Ковалева Л.Г. Современные методы лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Тер. архив, 1990; 6: 57—60.*
7. *Шабалов Н.П. Патогенез, клиника, дифференциальный диагноз и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей: Автореф дис. . . к.м.н. 1977.*
8. *Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 1999; 427—460.*
9. *Miller D.R. Blood Diseases of Infancy and Childhood. 1995; 877—893.*
10. *Nathan D.Y., Oski F.A. Hematology of Infancy and Childhood. 1992; 1564—1593.*

Глава 28. Сахарный диабет и беременность

Указатель описаний ЛС

Инсулин короткого действия
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)

Инсулин средней продолжительности действия
Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)

Инсулин комбинированного действия
Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический)

Сахарный диабет (СД) — группа обменных (метаболических) заболеваний, характеризующихся развитием стойкой гипергликемии вследствие дефекта секреции инсулина, дефекта действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — нарушение углеводного обмена, впервые возникшее во время беременности.

СД всегда представлял и до сих пор представляет серьезную угрозу беременным женщинам. До «инсулиновой эры» роды у больных СД были редкостью, беременность наступала только у 5% из них и напрямую угрожала жизни матери. Лечение инсулином позволило подавляющему большинству больных СД иметь детей, при этом смертность женщин стала редкостью.

Вероятность перинатальной смерти и по сей день остается достаточно высокой, однако при рациональной тактике лечения и ведения СД во время беременности она может быть значительно сокращена. В качестве причины смерти плода и новорожденного остаются только несовместимые с жизнью пороки развития. Подобные аномалии развития органов и систем зависят от степени декомпенсации СД в период зачатия и на ранних стадиях беременности.

Эпидемиология

Распространенность всех форм СД среди беременных достигает 3,5%; СД типа 1 и 2 составляет 0,5%, ГСД — 1—3%. Перинатальная смертность при беременностях, осложненных СД любой формы, составляет 3—5%. Через 3 месяца после родов у 4 из 100 женщин с ГСД развивается типичная клиническая картина СД типа 2, через 1 год СД типа 2 выявляется у 18% из них, через 8 лет — у 46%.

Классификация

В классификации СД, предложенной ВОЗ (1999), выделяют:
- СД типа 1;
- СД типа 2;

14—1702

- ГСД;
- другие специфические типы СД.

Классификация СД этиологическая:
- **СД типа 1** (аутоиммунный, идиопатический) — с деструкцией β-клеток поджелудочной железы и абсолютной инсулиновой недостаточностью;
- **СД типа 2** — с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее;
- **ГСД** — возникает во время беременности;
- **другие типы СД:**
  - — генетические дефекты β-клеток;
  - — генетические дефекты в действии инсулина;
  - — болезни экзокринной части поджелудочной железы;
  - — эндокринопатии;
  - — диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами;
  - — инфекции (краснуха, цитомегаловирус);
  - — необычные формы иммунно-опосредованного диабета (антитела к рецепторам инсулина, антитела к инсулину);
  - — другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД.

Классификация СД клиническая:
- **по степени тяжести клинического течения:**
  - — легкая;
  - — средней тяжести;
  - — тяжелая;
- **по степени компенсации заболевания:**
  - — компенсированное;
  - — декомпенсированное;
- **по стадиям нарушения гликемии:**
  - — нарушенная гликемия натощак (НГН) (венозная плазма — > 6,1 < 7 ммоль/л);
  - — нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) (венозная плазма натощак < 7, через 2 ч — > 7,8 < 11,1 ммоль/л);
  - — сахарный диабет — > 7 натощак, через 2 ч — > 11,1 ммоль/л.

Этиология

СД является полиэтиологическим заболеванием. Имеют значение: наследственная предрасположенность, аутоиммунные заболевания, ожирение, атеросклеротические изменения сосудов поджелудочной железы, заболевания, вызывающие повреждение островков Лангерганса поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит, опухоли и кисты поджелудочной железы), психическая и физическая травмы, инфекции.

Патогенез

Нормальная беременность характеризуется как инсулинорезистентностью, так и компенсаторной гиперактивностью β-клеток. Во время беременности, осложненной нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность возрастает, ухудшается транспорт инсулина, увеличиваются инсулинорецепторные и пострецепторные дефекты, возникает гиперинсулинемия у матери и у плода. Результатом гиперинсулинемии и гипергликемии является отложение жира у матери и макросомия плода.

При нормальной беременности повышение инсулинорезистентности выражается в снижении действия инсулина на 50% в конце III триместра. Для компенсирования этого состояния усиливается функция β-клеток в 3 раза по сравнению с реакцией β-клеток на то же количество глюкозы до беременности. Баланс между сниженной чувствительностью к инсулину и повышенной продукцией инсулина обеспечивает гомеостаз глюкозы.

Снижение действия инсулина во время беременности объясняется 3 факторами:
- снижением кровотока;
- уменьшением трансэндотелиального транспорта инсулина между капиллярами и клетками-мишенями;
- пострецепторным дефектом.

Несмотря на то что еще нет точного объяснения механизма, было сделано предположение, что подавляется нормальное

фосфорилирование белков, которое происходит в глюкозотранспортных молекулах. Этот пострецепторный дефект может быть связан с ожирением, возникшим до беременности. Постепенное увеличение как инсулинорезистентности, так и секреции инсулина проявляется гиперинсулинемией.

При СД во время беременности повышается риск развития многоводия. Патогенез многоводия напрямую зависит от полиурии плода, степени реакции его водной оболочки на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах, поскольку глюкоза проникает через плацентарный барьер. Снижается гормонопродуцирующая функция плаценты, ухудшается маточно-плацентарное кровообращение.

Внутриутробную гибель плода при многоводии связывают с нарастанием асфиксии, вызванной ишемией плаценты в результате механического давления околоплодных вод. При крупном плоде, кетоацидозе, сосудистых заболеваниях и гестозе риск перинатальной смерти возрастает.

Важнейшей причиной гибели новорожденных является синдром дыхательной недостаточности. Гиперинсулинемия ингибирует синтез легкими плода легочного сурфактанта, из-за чего легкие новорожденного не могут расправиться и выполнять дыхательную функцию.

Клинические признаки и симптомы

В развитии СД выделяют **3 стадии**:

- **потенциальный СД**, при котором имеется лишь предрасположенность к развитию заболевания (неблагоприятная наследственность или масса тела при рождении 4,5 кг и более);
- **латентный СД**, который выявляется с помощью теста на толерантность к глюкозе;
- **явный СД**, при котором имеются характерные клинические и биохимические симптомы заболевания.

Характерные клинические признаки появляются при выраженных нарушениях толерантности к глюкозе.

Больных беспокоит:

- сухость во рту;
- полиурия;
- слабость, снижение трудоспособности;
- повышенный аппетит;
- кожный зуд, зуд в промежности;
- пиодермии, грибковые поражения кожи;
- головные боли, нарушения сна, раздражительность;
- боли в области сердца, в икроножных мышцах.

У беременных могут выявляться нарушения толерантности к глюкозе с клиническими признаками, присущими СД типа 1 (с быстрым, бурным развитием и возникновением кетоацидоза при декомпенсации) или СД типа 2 (с медленным развитием и отсутствием яркой симптоматики, преимущественно у тучных больных с наследственной предрасположенностью). Клиническая картина при ГСД схожа с таковой при СД типа 2.

У тучных молодых женщин в период беременности нарушение толерантности к углеводам клинически протекает очень легко. Они не предъявляют характерных для СД жалоб, или эти симптомы проявляются слабо и не вызывают тревоги у беременной.

Независимо от выраженности нарушений углеводного обмена даже при незначительной гипергликемии у матери риск развития диабетической фетопатии у плода велик.

Опасность СД для матери:

- беременность утяжеляет течение СД и способствует раннему развитию осложнений — ретинопатии, нефропатии и нейропатии;
- при любой форме СД повышен риск развития гипогликемии и кетоацидоза;
- часто развиваются осложнения беременности: многоводие (20—60%), гестоз (30—70%);
- частота послеродовых осложнений (урогенитальные, респираторные, раневые и эндометрические) в 5 раз выше;
- часто встречается недостаточность лактации, связанная со сниженной секрецией лактотропного гормона, а также

с недоразвитием молочных желез, вызванным пониженной секрецией эстрогенов и прогестерона во время беременности.

Опасность СД для плода:

- пороки развития (повышение риска в 2—4 раза);
- самопроизвольный аборт (у 15—30% беременных) вследствие гипергликемии на ранних сроках (до 20—27 недель) беременности;
- макросомия плода;
- внутриутробная задержка развития плода;
- гипоксия или внутриутробная гибель плода;
- неонатальные осложнения (респираторный дистресс-синдром, гипогликемия).

Частота развития осложнений зависит от типа СД. При СД типа 1 более чем у 40% больных наблюдается многоводие. Вероятность появления крупного плода составляет около 25%. Гестоз наблюдается у 30% пациенток. СД типа 2 приводит к многоводию у 15% беременных, гестоз возникает в 13 случаях из 100. У женщин с ГСД многоводие встречается в 22 случаях из 100, 25% беременностей сопровождаются гестозом, формирование крупного плода наблюдается у 25% пациенток.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для выявления ранних нарушений углеводного обмена необходимо проведение скринингового обследования, особенно лиц, имеющих следующие **факторы риска развития ГСД**:

- возраст матери старше 30 лет;
- СД (прежде всего СД типа 2) у близких родственников;
- ожирение и гиперлипидемия;
- нарушенная толерантность к глюкозе;
- крупный плод и многоводие в анамнезе;
- глюкозурия в анамнезе или во время данной беременности;
- неблагоприятный акушерский анамнез: самопроизвольные аборты, особенно на поздних сроках, врожденные аномалии, мертворождение.

Основным методом диагностики СД служит определение уровня глюкозы в плазме крови. Все беременные должны быть обследованы (определение уровня глюкозы натощак) при первичном обращении и особенно между 24-й и 28-й неделями беременности. При уровне глюкозы в плазме натощак более 5,3 ммоль/л необходимо проводить скрининговые тесты: с 50 г глюкозы или с пищевой нагрузкой, 3-часовой тест с нагрузкой 100 г глюкозы.

Если результаты часового перорального теста на толерантность к глюкозе в пределах нормы, его повторяют на сроке беременности 24—28 недель. Если обнаружены отклонения от нормы, назначают 3-часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы.

Часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе с 50 г глюкозы. Тест заключается в определении уровня глюкозы плазмы через 1 ч после приема 50 г глюкозы внутрь. Тест можно проводить не натощак. При наличии противопоказаний к приему глюкозы можно использовать тест на толерантность к глюкозе с пищевой нагрузкой (всего 400 ккал) или со смесью моно- и полисахаридов *(Polycose)*.

Кровь для определения уровня глюкозы плазмы берут из вены. Можно определять содержание глюкозы в капиллярной крови с помощью тест-полосок (визуальных или используя глюкометр), однако чувствительность этих методов ниже.

Нормальные показатели теста: натощак — < 5,3 ммоль/л, через 1 ч — < 7,8 ммоль/л.

При отклонении от нормы результатов одночасового перорального теста на толерантность к глюкозе с 50 г глюкозы или с пищевой нагрузкой диагноз диабета беременных подтверждают с помощью **3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы**. Метод проведения теста: исходный уровень глюкозы в крови определяют натощак, через 12 ч после приема пищи. Затем беременная принимает 100 г глюкозы, растворен-

ной в 500 мл воды. Через 1, 2 и 3 ч уровень глюкозы в крови определяют повторно.

Критерии выявления ГСД на основании 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы: натощак — > 5,3 ммоль/л, через 1 ч — > 10, через 2 ч — > 8,6, через 3 ч — > 7,8 ммоль/л.

При превышении уровня глюкозы в любых двух пробах ставят диагноз ГСД. Если уровень глюкозы превышает нормальный лишь в одной из проб, тест повторяют через 2 недели. Отклонение от нормы одного из показателей трехчасового перорального теста на толерантность к глюкозе расценивают как нарушение толерантности к глюкозе. При этом высок риск макросомии плода и связанных с ней осложнений. Терапия — диета. Если результаты 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе в норме, повторное исследование показано на сроке 32—34 недели при наличии хотя бы одного из факторов риска *(см. ранее)*. При отсутствии факторов риска — гликемия натощак.

Следует помнить, что при беременности повышается секреция инсулина, поэтому уровень глюкозы натощак может быть снижен на 0,5—1 ммоль/л. После приема пищи выраженность гипергликемии обычно выше, чем у небеременных. Часто беременность сопровождается изменениями фильтрационной функции почек, приводящими к глюкозурии.

Для оценки состояния углеводного обмена после родов (через 3—6 месяцев) используют стандартный тест на толерантность к глюкозе с 75 г глюкозы.

Дифференциальный диагноз

Клинико-анамнестический и лабораторный методы обследования позволяют проводить дифференциальную диагностику всех форм СД.

Клинические рекомендации

Тактика наблюдения женщин, страдающих СД, заключается в достижении полной его компенсации в период, предшествующий беременности, и на всем ее протяжении. Имеет значение нормализация не только углеводного, но и липидного обмена путем адекватной инсулинотерапии в сочетании с рациональным питанием.

Придерживаются следующих правил лечения СД у беременных:

- при **СД типа 1** продолжают лечение инсулином;
- при **СД типа 2** отменяют пероральные сахароснижающие препараты. Способ лечения — диетотерапия;
- при **ГСД** лечение начинают с диетотерапии. Если уровень глюкозы натощак превышает 5,3 ммоль/л, а через 1 ч после еды — > 7,8 ммоль/л на фоне соблюдения диеты, то начинают лечение инсулином.

Диетотерапия

Правильно составленный режим питания помогает поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови, является источником энергии, минеральных солей и витаминов. Беременной рекомендуют соблюдать диету из расчета, чтобы энергетическая ценность суточного рациона составляла не более 30—35 ккал/кг, т.е. в среднем около 2000 ккал/сут. Наиболее рациональным и физиологическим является 6-разовый прием пищи. Обязательным условием служит исключение легкоусвояемых углеводов (сахар, сладкие соки, кондитерские изделия, варенье, мед).

Инсулинотерапия

Основным медикаментозным методом лечения СД во время беременности является инсулинотерапия.

Для оценки эффективности лечения ежедневно в домашних условиях определяют уровень глюкозы в крови натощак и через 1 ч после каждого приема пищи. При гипергликемии натощак или повышении уровня глюкозы в крови через 1 ч после приема пищи более 7,8 ммоль/л назначают инсулин.

Использование многократных введений инсулина позволяет быстро нормализовать обменные процессы и длительно поддерживать стойкую компенсацию. Приблизительно 25% женщин с ГСД нуж-

даются в инсулинотерапии для достижения нормогликемии, причем используется не менее двух инъекций инсулина в сутки (применяют либо инсулин короткого действия 4—5 р/сут, либо сочетания инсулина короткой и средней продолжительности действия — 2 инъекции). Возможно использование комбинированных препаратов инсулина.

Во время беременности рекомендуется использовать **только генно-инженерные инсулины человека** (инсулин растворимый, инсулин-изофан, инсулин двухфазный).

Возможность применения при беременности некоторых препаратов инсулина и их аналогов представлена в **таблице 28.1**.

Расчет суточной потребности в инсулине: СД типа 1 до зачатия и в I триместре — 0,5 ЕД/кг массы тела, во II и III триместрах — 0,7 ЕД/кг массы тела.

Распределение суточной дозы:

- 2/3 суточной дозы вводят перед завтраком (соотношение инсулина короткого действия к инсулину средней продолжительности действия 1:2);
- 1/3 суточной дозы вводят перед ужином (соотношение инсулина короткого действия к инсулину средней продолжительности действия 1:1).

Во время беременности нужно поддерживать разные уровни глюкозы в крови натощак — в пределах 3,3—5,6 ммоль/л, а после еды — в пределах 5,6—7,2 ммоль/л. Эти уровни глюкозы обеспечивают нормальное развитие плода. Обязательное условие успешного ведения беременности — ежедневный самостоятельный контроль уровня глюкозы в капиллярной крови с помощью тест-полосок или глюкометра. Чтобы оценить эффективность лечения за 1—2 месяца, определяют гликированный гемоглобин (HbA_{1c}). Поскольку обмен веществ во время беременности неустойчив, требуется частая коррекция режима инсулинотерапии. Поэтому уровень глюкозы в крови нужно определять несколько раз

Таблица 28.1. Возможность использования в период беременности и лактации некоторых инсулинов человека и их аналогов

Препарат	Характеристика	Использование в период беременности и лактации
Инсулин растворимый биосинтетический человеческий	Инсулин короткой продолжительности действия	Без ограничений
Суспензия инсулина изофана человеческого	Инсулин средней продолжительности действия	Без ограничений
Инсулин аспарт	Аналог инсулина человека ультракороткого действия	Опыт применения во время беременности ограничен. В эксперименте не выявлено различий между эмбриотоксичностью и тератогенностью инсулина аспарт и человеческого инсулина. В период лактации — без ограничений
Инсулин лизпро	Аналог инсулина человека ультракороткого действия	Опыт применения во время беременности и при лактации ограничен
Инсулин гларгин	Аналог инсулина человека длительного действия	Опыт применения во время беременности ограничен. Течение и исход беременности у пациенток не отличались от таковых у беременных с СД, получавших другие препараты инсулина

в сутки. При коррекции доз инсулина ориентируются на уровни глюкозы в крови натощак. Кроме того, необходимо следить за уровнем глюкозы в крови после приема пищи: это позволяет предупредить макросомию плода. Чтобы предотвратить ночную гипогликемию и рассветную гипергликемию, вечернюю дозу инсулина средней длительности действия лучше вводить не перед ужином, а перед сном.

Некоторые беременные с СД типа 1 нуждаются в более интенсивном лечении. В таких случаях используют режимы многократных инъекций (3—5 инъекций в сутки) либо носимые дозаторы инсулина.

Необходимо отметить некоторые **особенности течения СД в разные сроки беременности**, что требует коррекции инсулинотерапии:

- **в I триместре беременности** происходит улучшение течения болезни, уменьшается уровень глюкозы в крови, повышается чувствительность тканей к инсулину. Это приводит к гипогликемии, поэтому **доза инсулина должна быть уменьшена на $^1/_3$**. Уменьшение потребности в инсулине связано с усиленным потреблением глюкозы плодом. В этом периоде требуется строгий контроль состояния углеводного обмена. Следует принимать меры для предупреждения развития гипогликемии и кетоацидоза;
- **с 15-й недели беременности** наблюдается ухудшение течения болезни и рост гипергликемии, что может привести к кетоацидозу и прекоме. Результатом контринсулярного влияния плацентарных гормонов является рост потребности в инсулине, поэтому **дозы инсулина необходимо увеличивать**;
- начиная **с 32-й недели беременности и до самых родов** вновь возможно некоторое улучшение в состоянии здоровья больной и появление гипогликемии. В этот период **доза инсулина может быть уменьшена на 20—30%**. Улучшение течения диабета на этой стадии связано с влиянием инсулина на плод в организме матери, а также с повышенным потреблением плодом глюкозы, которая поступает через плаценту из материнской крови.

Дальнейшее ведение. При родах происходят значительные колебания уровня глюкозы в крови. На фоне глубоких эмоциональных потрясений, под воздействием боли и страха возможно развитие гипергликемии и ацидоза. Утомление женщины, вызванное большими физическими нагрузками при родах, может привести к гипогликемии.

Сразу после родов уровень глюкозы в крови быстро снижается, затем ее количество постепенно растет. Максимально низкий уровень глюкозы в крови приходится на 2—3-й дни после родов, в этот период **доза инсулина должна быть минимальной**. Затем необходимо постепенно увеличивать количество инсулина таким образом, чтобы к 7—10-му дням послеродового периода вернуться к дозе, обычной для пациентки.

Динамика патологического процесса у женщин, больных СД, требует периодического наблюдения в стационаре для коррекции доз инсулина. **Целесообразной считается госпитализация беременных в следующие сроки:**

- в первые недели беременности, когда нужно оценить степень заболевания и компенсировать СД;
- в 20—24-ю недели, когда риск развития обострения наиболее велик;
- в 32-ю неделю, когда решается вопрос о методе родоразрешения.

Родоразрешение

При недостаточно компенсированном СД или при развитии осложнений в течение беременности рекомендуется досрочное родоразрешение на 37—38-й неделе гестации. Показаниями к **досрочному консервативному родовозбуждению** являются:

- гестоз;
- нарастающее многоводие;
- повторные гипогликемические состояния;
- явные нарушения жизнедеятельности плода.

До 37-й недели необходимость в родоразрешении возникает только при угрозе жизни и здоровью матери или плода.

Нередко возникает необходимость применения **кесарева сечения**. Почти в 62% беременностей у больных СД требуется оперативное родоразрешение.

Показания к выполнению кесарева сечения:

- прогрессирующая ретинопатия — появление свежих множественных кровоизлияний;
- лабильное течение СД со склонностью к кетоацидозу;
- нарастание признаков нефропатии с развитием почечной недостаточности;
- прогрессирующая гипоксия плода при невозможности естественных родов или при сроке беременности менее 36 недель;
- тяжелый гестоз;
- тазовое предлежание крупного плода;
- гигантский плод;
- кровотечение, вызванное предлежанием или отслойкой плаценты;
- поперечное или косое положение плода;
- узкий таз роженицы;
- рубцы на матке.

При ведении родов у больных СД следует помнить:

- энергоресурсы женщины ограничены. Затянувшиеся роды вызывают слабость родовых сил, поэтому продолжительность родов не должна превышать 10 ч, в противном случае переходят к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения;
- роды сопровождаются повышенным риском для ребенка, поэтому требуются постоянное наблюдение за плодом и профилактика асфиксии;
- при родах возможно нарастание гестоза;
- отрицательные эмоции, боль и утомление могут вызвать декомпенсацию СД: кетоацидоз и гипогликемию;
- роды могут быть осложнены несвоевременным отхождением вод, первичной и вторичной слабостью родовых сил, нарастающей гипоксией плода. К концу родов часто развивается асфиксия, затруднено выведение плечевого пояса в связи с крупными размерами плода, поэтому второму периоду родов следует уделять повышенное внимание.

Оценка эффективности лечения

Критериями компенсации углеводного обмена являются:

- уровень глюкозы в крови натощак 3,5–5,3 ммоль/л;
- уровень глюкозы в крови после еды 5–7,8 ммоль/л;
- уровень HbA_{1c} менее 6,5%.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Передозировка **препаратов инсулина** проявляется гипогликемией различной степени выраженности.

Ошибки и необоснованные назначения

Пероральные сахароснижающие препараты (сульфаниламиды, бигуаниды) беременным противопоказаны, т.к. они проникают через фетоплацентарный барьер и могут вызывать уродства плода. Кроме того, у беременных с СД имеются более широкие показания к инсулинотерапии.

При подборе адекватной инсулинотерапии следует ориентироваться на уровень глюкозы в крови, а не на выраженность глюкозурии (принимается во внимание снижение почечного порога во время беременности). СД требует строгого контроля, т.к. потребность в инсулине у беременных меняется в зависимости от гестационного срока.

Прогноз

После родов у 98% беременных ГСД исчезает и уровень глюкозы в крови нормализуется. Если же этого не происходит, ставят диагноз не ГСД, а СД (чаще всего типа 2).

Если после родов женщина нуждается в продолжении инсулинотерапии, следует думать о СД типа 1, возникшем во время беременности.

Литература

1. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.*
2. *Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. М.: Берег, 1998.*
3. *Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003.*
4. *Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М.: Медицина, 2001.*
5. *Шехтман М.М., Варламова Т.М., Бурдули Г.М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. М.: Триада-Х, 2001.*
6. *Эндокринология. Под ред. Н.М. Лавина: Практика, 1999.*
7. *Garducci A.A., Corrado F. Glucose tolerance and insulin secretion in pregnancy. Diabet. Nutr. Metabol. 1999; 4: 264—270.*
8. *Garner P. Revue article. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. Lancet. 1995; 346: 157—161.*
9. *Girling J., Dornhorst A. Гестационный диабет. Рус. мед. журн., 1996; 9: 551—553.*
10. *Lepereq I., Timsit J. Diabetes and pregnancy. Ann. Med. Interne. (Paris). 1999; 5: 419—424.*
11. *Siebers J.V., Qnaas L., Rasenack R. Prognose der Schwangerschaft bei Diabetes mellitus. Geburtsch. rauenheilk. 1986; 9: 625—630.*
12. *Zuniga-Gonzales S.A. Diabetes and pregnancy. Ginec. Obstet. Med. 1998; 66: 221—226.*

Глава 29. Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц

Среди экстрагенитальных заболеваний у беременных и родильниц наиболее часто встречаются инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей.

По локализации выделяют:

- инфекции верхних мочевых путей (пиелонефрит);
- инфекции нижних мочевых путей (цистит, уретрит).

Высокая частота инфицирования мочевых путей у женщин в период гестации объясняется различными факторами:

- особенностями анатомического строения и топографии мочевых путей у женщин: короткий мочеиспускательный канал (уретра), близкое расположение его к влагалищу и прямой кишке, которые в высокой степени колонизированы микроорганизмами;
- нарушением уродинамики мочевых путей вследствие:
  - — функциональных причин, обусловленных гормональными изменениями на фоне беременности;
  - — механических факторов (например, сдавление мочеточников беременной маткой);
- инфекционными поражениями половых органов;
- снижением иммунитета, обусловленным гестационным процессом и наличием очагов хронической инфекции в организме.

Инфекция мочевых путей у женщин чаще всего имеет восходящий характер, микроорганизмы из перианальной области и влагалища проникают в уретру и мочевой пузырь, а далее вследствие пузырно-мочеточниковых, пиелотубулярных и пиеловенозных рефлюксов — в почку.

Своевременная диагностика и эффективная терапия цистита и бессимптомной бактериурии — один из наиболее эффективных способов профилактики развития гестационного пиелонефрита.

Цистит

Указатель описаний ЛС

Цистит — воспалительные изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, сопровождающиеся нарушением его функции.

Эпидемиология

Цистит — наиболее распространенная форма мочевой инфекции как в период беременности, так и вне ее. Около 20—25% женщин переносят цистит в той или иной форме, 10% страдают хроническим рецидивирующим циститом.

Классификация

По клиническому течению выделяют **острый** и **хронический** цистит. У беременных наиболее часто встречается острый цистит.

Этиология и патогенез

Острый неосложненный цистит, как правило, вызывается микроорганизмами одного вида. Наиболее частыми возбудителями являются следующие микроорганизмы:

- *Esherichia coli* (70—90% случаев);
- *Staphylococcus saprophyticus* (10—12%);
- редко другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis* и др.), *Candida* spp., *Chlamydia trachomatis*, микоплазмы.

Мочевой пузырь чаще всего инфицируется через уретру микроорганизмами из кишечника и нижних отделов полового тракта (восходящая инфекция).

Инфекция может быть занесена при катеризации мочевого пузыря в процессе родов, после них и в послеоперационном периоде.

Кроме того, возможен лимфогенный путь инфицирования мочевого пузыря при воспалительных процессах тазовых органов (эндометрит, сальпингоофорит, параметрит и др.).

В развитии цистита немаловажную роль играют нарушения функции мочевого пузыря, обусловленные беременностью:

- снижение тонуса;
- увеличение емкости;

- повышенная смещаемость.

Стаз мочи увеличивает восприимчивость мочевых путей к инфекции.

Неосложненный цистит не оказывает существенного влияния на течение беременности, однако он часто является первым клиническим проявлением пиелонефрита, мочекаменной болезни, инфекционных поражений половых органов, которые приводят к осложненному течению беременности.

Клинические признаки и симптомы

Основные симптомы **острого цистита** следующие:

- частое, малыми порциями, болезненное, с ощущениями рези и жжения мочеиспускание;
- императивные позывы к мочеиспусканию;
- боль в надлобковой области, усиливающаяся при пальпации и наполнении мочевого пузыря;
- у ряда пациенток отмечается повышение температуры тела до субфебрильных цифр;
- слабость;
- снижение трудоспособности.

Длительность клинических проявлений при остром цистите обычно составляет 5—7 суток.

Для **хронического цистита** характерны те же симптомы, что и для острого, однако они гораздо менее выражены.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз цистита может быть установлен на основании характерной клинической картины заболевания и данных анализа мочи.

Рекомендуемые методы обследования при остром цистите:

- клинический анализ крови (выявляется незначительный лейкоцитоз, непостоянно);
- общий анализ мочи (характерны лейкоцитурия, эритроцитурия, бактериурия, умеренная протеинурия, повышение числа эпителиальных клеток);
- микробиологическое исследование (посев мочи с идентификацией возбудителей и определением их чувствительности к основным противомикробным ЛС);
- УЗИ мочевого пузыря (определяется утолщение стенок мочевого пузыря и негомогенность его содержимого).

При хроническом цистите как с диагностической, так и с лечебной целью может проводиться цистоскопия, при которой выявляются отек, гиперемия, кровоточивость, неровность слизистой оболочки за счет участков утолщения, участки, покрытые фибринозно-гнойными налетами, изъязвления.

При рецидивирующем цистите необходимо дополнительное исследование для исключения сопутствующей патологии:

- УЗИ почек и органов малого таза;
- определение уровня глюкозы в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз

Дизурию при остром цистите следует дифференцировать от уретрита и вульвовагинита.

Для **уретрита** характерны болезненное мочеиспускание и выделения из уретры. Уретрит может сочетаться с цервицитом или бартолинитом. Наиболее частыми причинами уретрита являются урогенитальный хламидиоз, урогенитальный микоплазмоз или гонорея.

При **вульвовагините** наблюдаются зуд и жжение в области наружных половых органов, усиливающиеся при мочеиспускании, выделения из влагалища. Наиболее частой причиной вульвовагинита являются генитальный герпес, урогенитальный кандидоз, урогенитальный микоплазмоз, урогенитальный хламидиоз.

Клинические рекомендации

Основное место в лечении цистита принадлежит противомикробным ЛС.

Выбор ЛС в большинстве случаев осуществляют эмпирически на основании данных о преобладающих возбудителях, их чувствительности к антибиотикам.

У беременных при выборе ЛС необходимо учитывать срок беременности и возможное отрицательное влияние на плод, у рожениц — поступление ЛС в молоко.

Как правило, предпочтение отдают следующим ЛС:

Амоксициллин внутрь 0,25—0,5 г 3 р/сут, 7 сут **или**
Амоксициллин/клавуланат внутрь 0,375 г 2—3 р/сут, 7 сут **или**
Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 7 сут **или**
Ампициллин/сульбактам внутрь 0,375 г 2 р/сут, 7 сут **или**
Цефуроксим внутрь 0,25 г 3 р/сут, 7 сут

±

Растительные уросептики внутрь 3 р/сут, 7 сут.

Во II—III триместрах беременности и после родов в качестве альтернативы перечисленным ЛС могут назначаться следующие ЛС:

Фосфомицин внутрь 3 г, однократно **или**
Фуразолидон внутрь 0,1 г 4 р/сут, 7 сут.

В отсутствие эффекта от проведенного лечения в течение 5—7 суток возможны повторные курсы антибактериальной терапии длительностью до 14 суток.

Оценка эффективности лечения

Критерии излечения:

- исчезновение клинических проявлений;
- нормализация анализов мочи.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частым побочным эффектом применения **противомикробных ЛС** являются аллергические реакции.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованно назначение противомикробных ЛС без учета их возможного отрицательного влияния на плод (ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды и др.).

Прогноз

Прогноз благоприятный. Однако в отсутствие лечения цистита и бессимптомной бактериурии возможна восходящая инфекция и развитие пиелонефрита.

Пиелонефрит

Указатель описаний ЛС

Пиелонефрит — неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы.

Эпидемиология

Пиелонефрит является наиболее частой клинической формой (до 10—12%) среди патологических процессов в почках, наблюдаемых у беременных и родильниц. У каждой третьей из них пиелонефрит возникает впервые во время беременности или в послеродовом периоде.

Классификация

В зависимости от длительности течения воспалительного процесса и клинических проявлений выделяют следующие формы пиелонефрита:
- острый:
  - — серозный;
  - — гнойный:
    - диффузный гнойный;
    - очаговый гнойный (деструктивный);
- апостематозный;
- абсцесс почки;
- карбункул почки;
- хронический.

Этиология и патогенез

Воспалительный процесс в почке может развиваться во время беременности, родов или в послеродовом периоде.

При пиелонефрите преимущественно (примерно у 70—80% пациенток) высеваются следующие микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*:
- *Esherichia coli*;
- *Klebsiella* spp.;
- *Proteus* spp.

Реже выявляют *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Наряду с перечисленными возбудителями пиелонефрит могут вызывать *Candida* spp., *Chlamydia trachomatis*, вирусы и микоплазмы.

При остром пиелонефрите из мочи пациенток чаще всего выделяют монокультуру возбудителя, при хроническом процессе обнаруживаются ассоциации микроорганизмов, формирующиеся в результате суперинфекции, возникшей при катетеризации или применении инвазивных методов исследования.

Инфицирование почки чаще всего происходит восходящим путем из нижних мочевых путей или гематогенным — при существовании в организме внепочечного очага.

К возникновению пиелонефрита в гестационном периоде предрасполагает нарушение уродинамики мочевых путей и кровообращения в почках.

Начиная с ранних сроков беременности у 80% здоровых женщин возникают функциональные изменения мочевых путей, проявляющиеся снижением тонуса и гипокинезией мочеточников. На этом фоне развиваются пузырно-мочеточниковые рефлюксы, повышается внутрилоханочное давление, возникают пиеловенозные и пиелотубулярные рефлюксы, приводящее к проникновению мочи, микробов, токсинов в ткань почки, что предрасполагает к развитию острого пиелонефрита.

Пиелонефрит оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода, отмечается значительная частота гестозов, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, внутриутробного инфицирования плода и осложненного течения периода адаптации у новорожденного.

В свою очередь прогрессирующая беременность провоцирует обострение пиелонефрита, учащение приступов почечной колики.

Клинические признаки и симптомы

Чаще всего пиелонефрит возникает на 22—28-й неделе беременности.

Острый пиелонефрит характеризуется внезапным началом, высокой температурой тела, ознобами, выраженной интоксикацией с наличием характерных локальных симптомов: болей в поясничной области, соответствующих стороне поражения, иррадиирующих в верхнюю часть живота, паховую область, половые губы, бедро.

Для **серозного пиелонефрита** характерны менее выраженные клинические проявления, однако на практике зачастую разграничить серозный и диффузный гнойный пиелонефрит не представляется возможным.

Наиболее тяжело пиелонефрит протекает при сочетании с другими заболеваниями мочевой системы: мочекаменной болезнью, аномалиями развития верхних мочевых путей, нефроптозом и др.

При сочетанной патологи отмечаются частые рецидивы, тяжелые формы гестоза и ухудшение функционального состояния почек. В современных условиях преобладают латентно протекающие формы хронического пиелонефрита, сопровождающиеся неоднократными рецидивами в период беременности.

Единственными признаками **хронического пиелонефрита** могут быть бессимптомная бактериурия и пиурия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

У женщин с заболеванием почек на протяжении всей беременности, начиная с ранних сроков, необходимо тщательное наблюдение за функциональным состоянием почек и течением беременности.

Диагностика пиелонефрита во время беременности основывается на данных:

- анамнеза;
- клинического обследования;
- лабораторных исследований;
- УЗИ почек;
- хромоцистоскопии;
- рентгенологических исследований (производят перед операцией на мочевых путях для более точной диагностики локализации процесса и степени поражения почек).

Рекомендуемые лабораторные методы исследования:

- общий и биохимический анализ крови (для острого пиелонефрита характерны лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом нейтрофилов, анемия, гипопротеинемия, диспротеинемия, возможно незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови);
- общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко:
  - — острый пиелонефрит — пиурия, бактериурия, протеинурия менее 1 г/л (при протеинурии более 1 г/л необходимо исключить присоединившийся гестоз), микрогематурия;
  - — хронический пиелонефрит — непостоянная бактериурия, лейкоцитурия более 10—15 в поле зрения;
- бактериологическое исследование мочи с последующей идентификацией возбудителя, определением степени микробной обсемененности (для большинства бактерий диагностически значим титр 10^5 КОЕ/мл и более) и чувствительности выделенной микрофлоры к основным противомикробным ЛС;
- проба Зимницкого и проба Реберга (для оценки функции почек).

УЗИ почек позволяет определить размеры почек, толщину коркового слоя, выявить дилатацию чашечно-лоханочной системы и сопутствующие заболевания почек (аномалии развития, опухоли, камни, гидронефроз и др.).

Дифференциальный диагноз

Нередко клиническая картина острого пиелонефрита может симулировать картину острого аппендицита, холецистита, гриппа и других заболеваний, что часто приводит к диагностическим и тактическим ошибкам.

Пиелонефрит у родильниц может быть расценен как послеродовая инфекция.

Клинические рекомендации

Основные принципы терапии острого гестационного пиелонефрита:

- восстановление нарушенного пассажа мочи (катетеризация, стентирование мочеточника, чрескожная пункционная нефростомия);
- антибактериальная терапия (эмпирическая или с учетом выявленных возбудителей);
- симптоматическая терапия (дезинтоксикационная, спазмолитическая, по показаниям — введение анальгетиков);
- при необходимости применяют эфферентные методы детоксикации;
- применение антигистаминных ЛС.

Проводят тщательное наблюдение за течением беременности, состоянием матери и плода, профилактику гипоксии и гипотрофии плода.

При появлении признаков, свидетельствующих о снижении функции почек, дозу вводимого ЛС необходимо уменьшить в 2—4 раза. При проведении терапии необходимо учитывать, что в 40% случаев пиелонефрит сочетается с другими заболеваниями мочевой системы: мочекаменной болезнью, аномалиями развития почек, мочеточников или сосудов, нефроптозом, хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Антибактериальная терапия

Антибактериальную терапию (после восстановления адекватного пассажа мочи по верхним мочевым путям) проводят с учетом вида возбудителя, срока беременности, функционального состояния почек и аллергологического анамнеза.

Длительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

При лечении пациенток в **I триместре беременности** (в период органогенеза) для предотвращения повреждающего влияния на эмбрион применяют только малотоксичные природные и полусинтетические пенициллины, которые подавляют рост многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, и растительные уросептики:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г
3 р/сут, 5 сут ***или***
Ампициллин в/в или в/м 0,5—1 г
4 р/сут, 5 сут ***или***

Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5—3 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Бензилпенициллин в/м 2000 000—3000 000 ЕД 4 р/сут, 5 сут ***или***
Карбенициллин в/м 1 г 4 р/сут, 5 сут

\+

(после окончания курса)

Амоксициллин внутрь 0,25—0,5 г 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Амоксициллин/клавуланат внутрь 0,375 г 2—3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 5—10 сут ***или***
Ампициллин/сульбактам внутрь 0,375 г 2 р/сут, 5—10 сут

\+

Растительные уросептики внутрь 3 р/сут, 14 сут.

Во **II и III триместрах беременности** (после завершения органогенеза плода и начала функционирования плаценты, выполняющей барьерную функцию по отношению к некоторым антибиотикам) спектр антибактериальных ЛС может быть расширен.

ЛС выбора:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Ампициллин в/в или в/м 0,5—1 г 4 р/сут, 5 сут ***или***
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5—3 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Бензилпенициллин в/м 2000 000—3000 000 ЕД 4 р/сут, 5 сут ***или***
Карбенициллин в/м 1 г 4 р/сут, 5 сут

\+

(после окончания курса)

Амоксициллин внутрь 0,25—0,5 г 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Амоксициллин/клавуланат внутрь 0,375 г 2—3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 5—10 сут ***или***
Ампициллин/сульбактам внутрь 0,375 г 2 р/сут, 5—10 сут

или

Цефоперазон в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Цефтазидим в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Цефтриаксон в/в или в/м 0,5—1 г 2 р/сут, 5 сут ***или***
Цефуроксим в/в или в/м 0,75—1,5 г 3 р/сут, 5 сут

\+

(после окончания курса)

Цефуроксим внутрь 0,5—1 г 2 р/сут, 5—10 сут

или

Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут ***или***
Нетилмицин в/м 4—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут

\+

(после окончания курса)

Фуразолидон внутрь 0,1 г 4 р/сут, 5—10 сут.

Альтернативные ЛС:

Азтреонам в/в или в/м 1—2 г 3—4 р/сут, 10 сут

\+

(после окончания курса)

Фуразолидон внутрь 0,1 г 4 р/сут, 5—10 сут.

В сочетании с антибиотиками показано назначение растительных уросептиков:

Растительные уросептики 3 р/сут, 14 сут.

В послеродовом периоде помимо указанной терапии можно применять фторхинолоны и карбапенемы.

ЛС выбора:

Имипенем/циластатин в/в 0,5—1 г 2—4 р/сут, 5—7 сут ***или***
Меропенем в/в 0,5—1 г 2—4 р/сут, 5—7 сут ***или***
Офлоксацин в/в 0,2—0,4 г/сут в 1—2 введения, 5—7 сут ***или***
Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Ципрофлоксацин в/в 0,4—0,6 г 2 р/сут, 5—7 сут

\+

(после окончания курса)

Левофлоксацин внутрь 0,25—0,5 г 1—2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Офлоксацин внутрь 0,2—0,4 г 2 р/сут, 5 –7 сут ***или***
Пефлоксацин внутрь 0,4 г 2 р/сут, 5—7 сут ***или***

Ципрофлоксацин внутрь 0,25—0,75 г 2 р/сут, 5—7 сут.

Альтернативные ЛС (могут применяться или в качестве монотерапии, или в сочетании с антибиотиками):

Налидиксовая кислота внутрь 0,5—1 г 4 р/сут, 10—12 сут ***или***
Нитрофурантоин внутрь 0,05—0,1 г 4 р/сут, 10—12 сут ***или***
Оксолиновая кислота внутрь 0,5 г 3 р/сут, 10—12 сут ***или***
Пипемидовая кислота внутрь 0,4 г 2 р/сут, 10—12 сут.

На период активной антибактериальной терапии необходимо временно прекратить грудное вскармливание.

Детоксикационная и десенсибилизирующая терапия

При остром пиелонефрите наряду с антибактериальной проводят **дезинтоксикационную** и **десенсибилизирующую терапию**:

Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000, в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут ***или***
Декстроза, 5% р-р, в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут ***или***
Натрия хлорид, 0,9% р-р, в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут ***или***
Поливидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат в/в капельно 400 мл 1 р/сут, 2—3 сут

\+

Дифенгидрамин внутрь 50 мг 2 р/сут или в/м, 1% р-р, 1 мл 2 р/сут, 10—14 сут ***или***
Кетотифен внутрь 1 мг 2 р/сут, 10—14 сут ***или***
Мебгидролин внутрь 100 мг 2 р/сут, 10—14 сут ***или***
Прометазин внутрь 25 мг 2 р/сут или в/м, 2,5% р-р, 1 мл 2 р/сут, 10—14 сут ***или***
Хифенадин внутрь 25—50 мг 2 р/сут, 10—14 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь 25 мг 2 р/сут или в/м, 2% р-р, 1 мл 2 р/сут, 10—14 сут.

Лечение пиелонефрита беременных и родильниц осуществляют под контролем лабораторных данных. В отсутствие эффекта от проводимой комплексной терапии острого пиелонефрита в течение 2—3 суток (продолжающиеся ознобы, гектическая лихорадка, выраженная интоксикация, воспалительные изменения показателей крови и мочи) производят операцию — декапсуляцию почки, нефростомию, вскрытие гнойных очагов и, при необходимости, дренирование околопочечного пространства.

В крайних случаях производят нефрэктомию. После успешной операции беременность можно сохранить.

Оценка эффективности лечения

Критерии излеченности пиелонефрита:
- исчезновение клинических проявлений заболевания;
- положительная динамика при УЗИ почек;
- отсутствие патологических изменений в моче при 3 последовательных ее анализах в течение 8—10 суток.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Нитрофурантоин увеличивает риск развития гемолиза и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у новорожденных.

Аминогликозиды могут привести к повреждению VIII черепного нерва у плода.

Фторхинолоны могут вызвать повреждение хрящевой ткани суставов новорожденных.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:
- применение при остром пиелонефрите антибактериальных ЛС без предварительного УЗИ почек;
- применение противомикробных ЛС без учета срока беременности и возможного отрицательного воздействия на плод;

- антибактериальная терапия без учета аллергологического анамнеза и функционального состояния почек.

Аминогликозиды противопоказаны при почечной недостаточности и заболеваниях органов слуха. Как правило, их назначают в тех исключительных случаях, когда имеется непереносимость ЛС пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Некоторые ЛС представляют большой риск при применении у беременных в связи с возможной токсичностью. Так, **сульфаниламиды** повышают риск развития ядерной желтухи у новорожденных, **тетрациклины** вызывают дисплазию зубов и костей и окрашивание зубов. **Триметоприм** является антагонистом фолиевой кислоты и может отрицательно повлиять на развитие нервной трубки.

Прогноз

В зависимости от длительности заболевания почек и сопутствующих болезней существует **3 степени риска развития осложнений во время беременности**:

- I степень — острый пиелонефрит, возникший во время беременности;
- II степень — хронический неосложненный пиелонефрит, существовавший до беременности;
- III степень — пиелонефрит в сочетании с артериальной гипертонией, ХПН, пиелонефрит единственной почки.

При **I степени риска** беременность и роды протекают, как правило, благополучно. Такие осложнения, как гестоз, анемия, угроза прерывания, встречаются приблизительно с такой же частотой, что у здоровых беременных. Однако нередко наблюдается внутриутробное инфицирование плода.

При **II степени риска** отмечается значительная частота осложнений — 20—50% (гестоз, самопроизвольный аборт, преждевременные роды, гипотрофия плода, повышается перинатальная смертность), ухудшается течение пиелонефрита. Тактика индивидуальная.

Если функция почек сохранена, отсутствуют артериальная гипертония и токсикозы, то беременность может быть сохранена, даже если во время беременности были многократные обострения заболевания, катетеризации мочеточников или операция на почках.

При **III степени риска** беременность противопоказана, т.к. при ней развиваются тяжелые формы гестоза, прогрессирует почечная недостаточность.

Особенности ведения пациенток с единственной почкой подробно описаны в главе «Ведение беременных с единственной почкой».

Литература

1. *Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986.*
2. *Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации: Справочное руководство. СПб.: БХВ-Санкт-Петербург, 1998.*
3. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.*
4. *Пытель Ю.А., Лоран О.Б. Острый гестационный пиелонефрит. Пленум правления Всероссийского общества урологов. М., 1996.*
5. *Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.*
6. *Шехтман М.М., Павлов В.В., Линева О.И. Почки и беременность. Самара: ГП Перспектива, 2000.*



Терапия инфекций мочевыводящих путей и заболеваний, передающихся половым путем, у беременных

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают первое место по распространенности среди всех бактериальных инфекций и являются основной причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторных условиях [1]. В России распространенность ИМП составляет около 1000 случаев на 100 000 населения [2]. У женщин ИМП встречаются примерно в 50 раз чаще, чем у мужчин.

Одним из факторов риска развития ИМП является беременность.

Бессимптомная бактериурия встречается примерно с равной частотой (5—9%) у беременных и небеременных женщин [3]. У небеременных она отличается, как правило, доброкачественным течением и в большинстве случаев не требует лечения. Напротив, у беременных при отсутствии лечения бактериурия в 15—45% случаев прогрессирует до острого цистита или пиелонефрита [3]. Это объясняют снижением в период гестации уровня интерлейкина-6 и уменьшением ответа сывороточных антител на антигены *E. coli*. Увеличенный размер мочевого пузыря и снижение его тонуса способствуют задержке в его просвете мочи и уретровезикальному рефлюксу [4]. У 70% беременных развивается глюкозурия, способствующая росту бактерий в моче. Повышение в моче уровня прогестина и эстрогена может приводить к снижению устойчивости уроэпителия к инвазии возбудителями ИМП [5].

Острый пиелонефрит развивается у 13—27% женщин, которым в начале беременности был поставлен диагноз бессимптомной бактериурии [6]. В то же время частота развития пиелонефрита у небеременных с бессимптомной бактериурией не превышает 0,4% [6]. Наиболее часто пиелонефрит возникает в конце II триместра беременности, когда происходят максимальные гормональные изменения, вызывающие атонию мускулатуры мочеполового тракта [7]. Как и любое другое фебрильное состояние в конце беременности, острый пиелонефрит может спровоцировать преждевременные роды [6, 8]. Кроме того, результаты некоторых исследований позволяют предположить, что ИМП во время беременности способствуют замедлению роста и снижению веса плода [6]. Наличие бактериурии у матери также повышает риск преэклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита. ИМП во время беременности могут осложняться задержкой внутриутробного развития плода, недоношенностью, развитием врожденных аномалий и, как следствие, увеличением риска перинатальной смертности [8]. У детей, рожденных матерями с ИМП, повышен риск задержки физического и психического развития [9].

В то же время выявление и адекватное лечение бессимптомной бактериурии и других проявлений ИМП на ранних сроках беременности позволяют предотвратить 50—80% случаев пиелонефрита и риск перинатальной смертности [6, 10].

Другой важной группой инфекций, поражающих урогенитальный тракт, являются заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), рост которых во второй половине 90-х гг. XX столетия отмечен практически во всем мире. У беременных женщин ЗППП могут приводить к спонтанным абортам и преждевременным родам, раннему или позднему разрыву околоплодных оболочек, внутриутробным и неонатальным инфекциям, мертворождениям, снижению веса новорожденных, за-

держке физического и психического развития детей и послеродовому эндометриту у матерей [11]. К числу ЗППП, наиболее часто сопряженных с неблагоприятными исходами беременности, относятся гонорея и урогенитальный хламидиоз, который в настоящее время вышел на лидирующую позицию среди всех ЗППП.

Таким образом, выявление и лечение во время беременности гонореи, урогенитального хламидиоза и ИМП, включая бессимптомную бактериурию, позволяют предотвратить развитие тяжелых осложнений у матери и ребенка. Однако выбор антибактериальных препаратов для лечения беременных является довольно трудной задачей. Наряду с эффективностью основным требованием, предъявляемым к антибиотику, назначаемому во время гестации, является его доказанная безопасность для матери и ребенка. Решение этой задачи осложняется тем, что в силу этических причин рандомизированные контролируемые исследования у беременных проводятся крайне редко. Поскольку истинная безопасность лекарственного средства может быть оценена только примерно через 10 лет его широкого медицинского применения, беременным следует назначать лишь хорошо зарекомендовавшие себя антибактериальные препараты. С другой стороны, длительное применение в медицинской практике антибактериальных средств сопряжено с риском развития к ним устойчивости возбудителей наиболее распространенных инфекций, поэтому при выборе антибиотика необходимо учитывать уровень локальной резистентности и желательно проводить тест на чувствительность к антибиотикам.

Наиболее хорошо изученными антибиотиками при беременности являются пенициллины. Все они проникают через плаценту, однако в связи с низкой растворимостью в жирах и высокой ионизацией терапевтические концентрации в тканях плода достигаются только при их применении в высоких дозах [12]. Безопасность пенициллинов для матери и плода была определена как при использовании в медицинской практике, так и в специальных исследованиях. В исследовании, включавшем более 3000 беременных женщин, показано отсутствие тератогенности при применении пенициллинов в I триместре беременности [12]. Препараты пенициллинов, не содержащие ингибиторов бета-лактамаз (сульбактам и клавулановая кислота), относятся по классификации FDA к категории безопасности «В» (best — лучшие), т.е. группе препаратов, которые не были изучены в адекватных исследованиях у беременных, но для которых не существует доказательств риска применения при беременности. В аналогичной классификации Австралийского комитета по оценке лекарственных средств (ADEC) бензилпенициллин, прокаинбензилпенициллин, бензатинбензилпенициллин, ампициллин и амоксициллин отнесены к самой безопасной категории «А», т.е. препаратам, при применении которых большим количеством беременных женщин и женщин детородного возраста не наблюдалось увеличение частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод.

Среди вышеперечисленных пенициллинов для лечения ИМП могут быть использованы только аминопенициллины (ампициллин и амоксициллин), отличающиеся от бензилпенициллинов значительно более широким спектром действия, включающим грамотрицательных возбудителей ИМП *(E. coli, P. mirabilis)*, и большей активностью в отношении энтерококков *(E. faecalis)*. Их эффективность и безопасность при лечении неосложненного цистита и для профилактики рецидивирующих ИМП была показана в адекватных клинических исследованиях [13, 14].

Амоксициллин отличается от ампициллина более благоприятными фармакокинетическими свойствами, в т.ч. значительно лучшей биодоступностью при приеме внутрь (до 93%) и лучшей переносимостью, поэтому при пероральной те-

рапии предпочтение рекомендуется отдавать именно этому препарату.

Растворимая лекарственная форма амоксициллина **(Флемоксин Солютаб®)** имеет особое преимущество перед другими лекарственными формами, например капсулами. Эта форма лучше переносится (реже развивается дисбактериоз кишечника) и более удобна в применении (разнообразие способов приема, уменьшение кратности). Кроме того, суспензия, получаемая после растворения таблетки Флемоксин Солютаб®, имеет приятный вкус и запах, что способствует более аккуратному соблюдению пациентом назначенного режима лечения.

Благоприятное соотношение эффективности и безопасности амоксициллина привело к тому, что в настоящее время во всем мире он стал наиболее широко применяемым антибиотиком для лечения инфекций различной локализации, в т.ч. при беременности. Для определения безопасности амоксициллина во время беременности в Дании было проведено контролируемое популяционное исследование [15]. В него были включены все женщины, которые за период с 1991 по 2000 гг. родили первого живого или мертвого ребенка с гестационным возрастом более 28 недель. Сведения по назначению амоксициллина и исходам беременности получали из медицинских записей. Среди включенных в исследование оказалась 401 женщина, которая в период гестации получала амоксициллин. Контрольная группа включала 10 237 женщин, которые в течение 3 месяцев, предшествовавших беременности, и на всем ее протяжении не принимали никаких лекарственных средств. Средняя масса тела новорожденных, родившихся у матерей, получавших амоксициллин, оказалась на 57 г больше, чем у новорожденных в контрольной группе. Соотношение рисков между группой амоксициллина и контрольной группой составило 0,63 для рождения детей с низкой массой тела, 0,77 — для преждевременных родов, 1,16 — для рождения детей с врожденными пороками и аномалиями развития и 0,89 — для самопроизвольного выкидыша. В перинатальном периоде не было зарегистрировано ни одного случая смерти. Результаты данного исследования свидетельствуют, что амоксициллин не повышает риск неблагоприятного исхода беременности. Таким образом, амоксициллин является препаратом первого выбора для лечения острых циститов и пиелонефритов у беременных [16]. В другом мета-исследовании была показана эффективность и безопасность амоксициллина для лечения подтвержденной гонококковой инфекции у беременных женщин [17]. Согласно его результатам, амоксициллин в сочетании с пробеницидом проявлял равную эффективность со спектиномицином и цефтриаксоном.

Еще одним препаратом для лечения ИППП у беременных является джозамицин **(Вильпрафен®)**, представитель группы макролидов. Еще в 1983 г. он был внесен в арсенал акушерских терапевтических средств на XIII Международном конгрессе по химиотерапии в Вене, а с 2001 г. Европейское руководство по лечению инфекций, передаваемых половым путем, рекомендует джозамицин как средство выбора для лечения хламидиоза у беременных [18]. Применение джозамицина при беременности одобрено также фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения РФ [19]. По сравнению с эритромицином джозамицин обладает лучшей переносимостью и фармакокинетикой. Он быстро создает высокие концентрации в очаге воспаления и накапливается в фагоцитирующих клетках. Джозамицин действует на все виды хламидий и обладает одними из наилучших показателей активности в отношении *C. trachomatis* по сравнению с другими макролидными антибиотиками. Об успешном применении джозамицина в лечении хламидийной инфекции неоднократно сообщал эксперт в данной области G. Ridgway [20], опыт использования препарата в российских клиниках также очень успешен — эффективность лече-

ния хламидиоза, а также смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции достигает 95% [21, 22, 23]. Важным положительным свойством джозамицина является малое количество побочных эффектов. По данным исследования в Японии с участием 27 000 больных, при применении джозамицина лишь у 4,3% пациентов отмечались желудочно-кишечные побочные эффекты (снижение аппетита, тошнота), аллергические реакции — у 0,37% и неврологические осложнения (головная боль, головокружение) — у 0,04% больных [24]. Следует отметить, что при исследованиях различных режимов приема джозамицина — по 500 мг (1 табл.) 2 раза в сутки в течение 12 дней и по 500 мг 3 раза в сутки в течение 8 дней — было доказано, что более эффективным является прием высокой дозы за короткое время [25].

Таким образом, тщательно проведенные клинические исследования и их мета-анализ позволяют считать амоксициллин и джозамицин эффективными и безопасными средствами для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных.

Литература

1. *Bacheller C.D., Bernstein J.M. Urinary tract infections. Med. Clin. North. Am. 1997; 81 (3): 719—730.*
2. *Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Международный симпозиум «Инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной практике»: Тез. докл. М., 1999; 5—9.*
3. *Fitzgerald M., et al. Urinary Tract Infection: Providing the Best Care. Updated June 24, 2003. http://www.medscape.com/viewprogram/1920_pnt.*
4. *Patterson T.F., Andriole V.T. Bacteriuria in pregnancy. Infect. Dis. Clin. North. Am. 1987; 1: 807—822.*
5. *Delzell J.E. Jr., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. Am. Fam. Physician. 2000; 61: 713—721.*
6. *Nicolle L.E. Epidemiology of Urinary Tract Infection. Infect. Med. 2001; 18 (3): 153—162.*
7. *Patterson T.F., Andriole V.T. Detection significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Infect. Dis. Clin. North. Am. 1977; 11: 593—608.*
8. *Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? Int. J. Antimicrob. Agents. 2001; 17: 283—285.*
9. *McDermott S., Callaghan W., Szwejbka L., Mann H., Daguise V. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. Obstet. Gynecol. 2000; 96: 113—119.*
10. *Stamm W.E., Stapleton A.E. Approach to the Patient with Urinary Tract Infections. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., editors. Infectious Diseases. W.B. Saunders Co. 1998; 943—954.*
11. *Cates W.Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. Sex. Transm. Dis. 1999; 26 (4): S2—S7.*
12. *Meyer J.M., Rodvold K.A. Safety and Toxicity of Antimicrobials During Pregnancy. Infect. Med. 1995; 12 (11): 600—602, 606, 618.*
13. *Wemeau L., Mazeman E., Stankowiak C. Clinical trials of ampicillin in urology. Gaz. Med. Fr. 1966; 73: 132—137.*
14. *Lenti G., Pellegrini A., Pagano P.G. Clinical use of the new penicillins in general medicine with particular regard to urinary infections. Minerva Med. 1965; 56: 3085—3090.*
15. *Jepsen P., Skriver M., Floyd A., et al. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. Br. J. Clin. Pharmacol. 2003; 55: 216—221.*
16. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство — антибактериальная терапия. М., 2000.*
17. *Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. Cochrane. Database. Syst. Rev. 2002; 2: CD000098.*

18. *European Guideline for the management of chlamydial infection, International Journal of STD & AIDS 2001; 3: 30—33.*
19. *Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (утверждена Министерством здравоохранения РФ 29 июля 2003 г.).*
20. *Ridgway G.L. Treatment of Chlamydial trachomatis infections. Abstracts of proceeding of the 4th meeting of European society for Chlamydia Research. August 2000. Helsinki, Finland; 28—32.*
21. *Галимова Э.Р. Опыт лечения хламидийной урогенитальной инфекции Вильпрафеном. Мир медицины, 1999; 3—4.*
22. *Малова И.О., Мисайлова Т.Г. Заболевания мочеполового тракта, ассоциированные с урогенитальными микоплазмами: Учебное пособие. Иркутск, 2005.*
23. *Guo X., et al. Male urogenital tract mycoplasma infection and drug-resistance evolution. Zhonghua Nan Ke Xue. 2004 Feb; 10 (2): 122—124.*
24. *Osono, et al. Results of phase VI Study 1984. Ext. Paed., 8: 114—118.*
25. *Soltz-Szots J., Schneider S., Niebauer B., et al. Significance of the dose of josamycin in the treatment of chlamydia infected pregnant patients. Z. Hautkr. 1989 Feb 15; 4 (2): 129—131.*

Глава 30. Ведение беременных с единственной почкой

Указатель описаний ЛС

В понятие «единственная функционирующая почка» входит не только врожденное отсутствие почки, но и потеря одной из почек или ее функции в результате какого-либо заболевания.

Эпидемиология

Частота родов у женщин с единственной почкой, по данным разных авторов, составляет 150—270 случаев на 30 000 родов. По данным Научного центра акушерства и гинекологии, за 10 лет наблюдения частота родов обследованных женщин с одной почкой составила 100 случаев на 22 500 родов.

Этиология и патогенез

Врожденное отсутствие одной почки (агенезия, аплазия) встречается у 1 из 1800—2000 урологических больных. В отсутствие патологических изменений в единственной почке эта аномалия нередко остается нераспознанной и впервые может быть выявлена во время беременности.

Часто аплазия почки сочетается с пороками развития половой системы, что объясняется общностью эмбриогенеза. Неправильное развитие протоков первичной почки (вольфовых протоков) обусловливает ненормальное формирование мочеточника и всей почечной системы. Поскольку проток первичной почки развивается несколько раньше, дефект или его отсутствие задерживает рост вниз парамезонефрического (мюллерова) протока. В результате маточные трубы, матка и влагалище развиваются неправильно. Это объясняет тот факт, что при недоразвитии почки на той же стороне часто наблюдаются аномалии матки и влагалища. Аплазии влагалища при функционирующей недоразвитой матке у 50% пациенток сопутствует аплазия почки, добавочное замкнутое влагалище всегда сочетается с аплазией почки на одноименной стороне поражения.

Чаще встречаются лица с единственной оставшейся после нефрэктомии почкой. В большинстве случаев почки удаляют по поводу пиелонефрита, мочекаменной болезни, гидронефроза. Нефрэктомия по поводу злокачественных заболеваний составляет только 10—12% от общего количества операций.

Резервные возможности почки велики. В норме одновременно функционируют лишь 1/4 почечной паренхимы. Оставшаяся после нефрэктомии единственная почка, компенсаторно увеличиваясь на 75% за счет гипертрофии и на 25% за счет гиперплазии ткани, берет на себя двойную нагрузку, в целом на 3/4 восстанавливая функцию утраченного органа. Этот процесс протекает в 2 стадии. Первая характеризуется задействованием всех резервных нефронов, острой гиперемией почки и начинающейся гипертрофией, однако функция почки при этом не увеличивается. Во второй стадии происходит увеличение функции почки в 2 раза, восстановление функционального резерва (часть нефронов не функционирует).

Поскольку гиперфункция единственной сохранившейся почки не полностью компенсирует функцию двух здоровых почек, несмотря на викарное увеличение органа, возможно постепенное развитие латентной стадии хронической почечной недостаточности с изменением почечной гемодинамики, нарушением канальцевой секреции и реабсорбции.

Лица с аплазией почки вследствие достаточной приспособляемости ее к повышенной нагрузке с самого рождения реже страдают заболеваниями почки, чем пациенты с единственной почкой, оставшейся в организме после нефрэктомии.

Функциональное состояние единственной почки играет значительную роль в течение беременности, которая у таких пациенток часто сопровождается гестозом, нередко тяжело протекающим и плохо поддающимся терапии, увеличиваются число преждевременных родов, частота рождения недоношенных и гипотрофичных детей, перинатальная смертность.

В свою очередь, беременность вследствие гормонального и механического факторов неблагоприятно влияет на функцию почки, способствуя обострению хронического пиелонефрита, развитию почечной недостаточности.

Какова бы ни была причина отсутствия почки, возможность сохранения беременности зависит прежде всего от состояния единственной оставшейся почки.

Клинические признаки и симптомы

Самым частым заболеванием единственной почки является **пиелонефрит**. По данным Научного центра акушерства и гинекологии, это заболевание выявляется у 78% беременных с единственной почкой, что значительно чаще, чем у беременных в популяции, у которых по различным данным пиелонефрит встречается в 2—20% случаев.

Почти у каждой второй женщины с единственной почкой во время беременности отмечается обострение пиелонефрита. Более тяжело пиелонефрит протекает у женщин с единственной почкой, оставшейся после нефрэктомии, что объясняется большей предрасположенностью к инфекции, особенно если после операции прошло более 4—5 лет.

Течение гестационного процесса у женщин с единственной почкой сопровождается и другими осложнениями, частота которых также выше, чем в общей популяции **(табл. 30.1)**.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Всем беременным с единственной почкой помимо осмотра для уточнения функционального состояния почки показано проведение следующего обследования:

- клинический анализ крови и мочи;
- анализ мочи по Нечипоренко;
- проба по Зимницкому;
- бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к основным противомикробным ЛС;
- биохимический анализ крови (определение содержания в сыворотке крови общего белка, сывороточного железа, креатинина, мочевины, глюкозы, калия, натрия, хлора);
- проба Реберга;
- УЗИ почек;
- допплерографическое исследование почек.

Таблица 30.1. Частота акушерских осложнений у беременных с единственной почкой

Осложнения, %	Популяция в целом[1]	Беременные с единственной почкой
Гестоз	15,1—17,8	28,3
Отслойка нормально расположенной плаценты	1,02—1,07	2
Преждевременные роды	10,3	25,3
ЗВУР	8—11	23,4
Совокупные потери плода и новорожденного	2,3—2,5	6,1
Кесарево сечение	9,6—12,2	39,4

[1] Данные Министерства здравоохранения РФ за 1994—1997 гг.

Дифференциальный диагноз

Не требуется.

Клинические рекомендации

Антибактериальная терапия

Лечение пиелонефрита у пациенток с единственной почкой проводится по общепринятым принципам.

Основным компонентом лечения является антибактериальная терапия, подбираемая с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов и срока беременности.

При лечении пиелонефрита у беременных с единственной почкой необходимо учитывать данные о суммарной функциональной способности почки. При гипостенурии и снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 50—60 мл/мин во избежание кумуляции и побочных эффектов дозы ЛС должны быть снижены в 2—4 раза.

При лечении пациенток в **I триместре** беременности (в период органогенеза) для предотвращения повреждающего влияния на эмбрион применяют только малотоксичные природные и полусинтетические пенициллины, которые подавляют рост многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, и растительные уросептики:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Ампициллин в/в или в/м 0,5—1 г 4 р/сут, 5 сут ***или***
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5—3 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Бензилпенициллин в/м 2000 000—3000 000 ЕД 4 р/сут, 5 сут ***или***
Карбенициллин в/м 1 г 4 р/сут, 5 сут

\+

(после окончания курса)

Амоксициллин внутрь 0,25—0,5 г 3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Амоксициллин/клавуланат внутрь 0,375 г 2—3 р/сут, 5—10 сут ***или***
Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 5—10 сут ***или***
Ампициллин/сульбактам внутрь 0,375 г 2 р/сут, 5—10 сут

\+

Растительные уросептики внутрь 3 р/сут, 14 сут.

Во **II и III триместрах беременности** (после завершения органогенеза плода и начала функционирования плаценты, выполняющей барьерную функцию по отношению к некоторым антибиотикам) спектр антибактериальных ЛС может быть расширен.

ЛС выбора:

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут, 5 сут ***или***
Ампициллин в/в или в/м 0,5—1 г 4 р/сут, 5 сут ***или***

Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5—3 г 3 р/сут, 5 сут **или**
Бензилпенициллин в/м 2000 000—3000 000 ЕД 4 р/сут, 5 сут **или**
Карбенициллин в/м 1 г 4 р/сут, 5 сут

\+

(после окончания курса)

Амоксициллин внутрь 0,25—0,5 г 3 р/сут, 5—10 сут **или**
Амоксициллин/клавуланат внутрь 0,375 г 2—3 р/сут, 5—10 сут **или**
Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут, 5—10 сут **или**
Ампициллин/сульбактам внутрь 0,375 г 2 р/сут, 5—10 сут

или

Цефоперазон в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5 сут **или**
Цефотаксим в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5 сут **или**
Цефтазидим в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут, 5 сут **или**
Цефтриаксон в/в или в/м 0,5—1 г 2 р/сут, 5 сут **или**
Цефуроксим в/в или в/м 0,75—1,5 г 3 р/сут, 5 сут

\+

(после окончания курса)

Цефуроксим внутрь 0,5—1 г 2 р/сут, 5—10 сут

или

Гентамицин в/м 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут **или**
Нетилмицин в/м 4—5 мг/кг/сут в 1—2 введения, 5—7 сут

\+

(после окончания курса)

Фуразолидон внутрь 0,1 г 4 р/сут, 5—10 сут.

Альтернативные ЛС:

Азтреонам в/в или в/м 1—2 г 3—4 р/сут, 10 сут

\+

(после окончания курса)

Фуразолидон внутрь 0,1 г 4 р/сут, 5—10 сут.

В сочетании с антибиотиками показано назначение **растительных уросептиков**:

Растительные уросептики 3 р/сут, 14 сут.

Для профилактики развития пиелонефрита всем беременным с единственной почкой на протяжении всего гестационного периода показаны растительные уросептики.

В послеродовом периоде помимо указанной терапии можно применять фторхинолоны и карбапенемы.

ЛС выбора:

Имипенем/циластатин в/в 0,5—1 г 2—4 р/сут, 5—7 сут **или**
Меропенем в/в 0,5—1 г 2—4 р/сут, 5—7 сут **или**
Офлоксацин в/в 0,2—0,4 г/сут в 1—2 введения, 5—7 сут **или**
Пефлоксацин в/в 0,4 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**
Ципрофлоксацин в/в 0,4—0,6 г 2 р/сут, 5—7 сут

\+

(после окончания курса)

Левофлоксацин внутрь 0,25—0,5 г 1—2 р/сут, 5—7 сут **или**
Офлоксацин внутрь 0,2—0,4 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**
Пефлоксацин внутрь 0,4 г 2 р/сут, 5—7 сут **или**
Ципрофлоксацин внутрь 0,25—0,75 г 2 р/сут, 5—7 сут.

Альтернативные ЛС (могут применяться или в качестве монотерапии, или в сочетании с антибиотиками):

Налидиксовая кислота внутрь 0,5—1 г 4 р/сут, 10—12 сут **или**
Нитрофурантоин внутрь 0,05—0,1 г 4 р/сут, 10—12 сут **или**
Оксолиновая кислота внутрь 0,5 г 3 р/сут, 10—12 сут **или**
Пипемидовая кислота внутрь 0,4 г 2 р/сут, 10—12 сут.

На период активной антибактериальной терапии необходимо временно прекратить грудное вскармливание.

Спазмолитическая терапия

Для улучшения оттока мочи могут быть назначены спазмолитические ЛС, в т.ч. растительного происхождения:

Дротаверин внутрь 40—80 мг 3 р/сут или в/в, в/м или п/к 40—80 мг 1—3 р/сут, длительность лечения определяют индивидуально.

Оценка эффективности лечения

Критериями излеченности пиелонефрита являются исчезновение характерных клинических симптомов и отсутствие патологических изменений в трех последовательных анализах мочи.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **противомикробных ЛС** возможно развитие побочных эффектов, характерных для определенных средств, наиболее частыми из которых являются аллергические реакции.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее часто встречаются следующие ошибки в тактике ведения беременных с единственной почкой:

- при выборе доз противомикробных ЛС не учитывается функциональная способность почки;
- не придается должного значения бессимптомной бактериурии, при которой требуется обязательная терапия. В данном случае могут использоваться пероральные противомикробные ЛС.

Прогноз

В большинстве случаев наличие единственной почки у женщины не является противопоказанием к беременности, поскольку при условии динамического контроля за состоянием мочевыделительной системы и правильно подобранной терапии осложнений благоприятные исходы возможны в 95% случаев.

Наличие почечной недостаточности резко ухудшает течение и исход беременности: в 2 раза чаще наблюдается угроза прерывания беременности, в 3 раза чаще присоединяется гестоз, в 70% случаев возникают внутриутробная гипотрофия и инфицирование плода.

Литература

1. *Братчиков О.И., Охотников А.И. Тактика при гестационном пиелонефрите. Пленум правления Всерос. общества урологов. М., 1996; 234—235.*
2. *Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986.*
3. *Кремлинг Х., Лутцайер В., Хайнтц Р. Гинекологическая урология и нефрология. Под ред. А.Л. Шабада. Пер. с нем. М.: Медицина, 1985.*
4. *Курбанов Д.Д. Комплексная клинико-эхографическая и функциональная оценка состояния почек при пиелонефрите беременных: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1987.*
5. *Петрова С.Б. Врачебная тактика у беременных с единственной почкой: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1999.*
6. *Храмова Л.С. Функциональное состояние почек у женщин при неосложненной беременности. Акуш. и гин., 1991; 1: 3—5.*
7. *Шехтман М.М., Петрова С.Б. Беременность у женщин, перенесших нефрэктомию. Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гин., 1996; 3: 94—97.*
8. *Becker G., Packham D., Kincaid-Smith P. Pregnancy and the kidney. Asian nephrology. Fifth Asian Pasific Congress of nephrology. New Deli, India 1992; 463—469.*
9. *Cunningham F.G. Urinary tract infections complicating pregnancy. Baillier's Clin. Obstet. Gynaec. 1997; 4: 891—908.*
10. *Katz A.I., Davison J.M., Hayslett J.P., et al. Pregnancy in women with kidney desease. Kidney International 1980; 18: 192—206.*
11. *Shehtman M.M. Renal deseases and pregnancy. Obstet. and perinat.: current topics. Boston 1990; 169—170.*

Глава 31. Беременность при трансплантированной почке

Указатель описаний ЛС

Эпидемиология

Наибольшую часть реципиенток почечного трансплантата составляют женщины репродуктивного возраста. Восстановление фертильности у них является важным этапом медицинской и социальной реабилитации.

Первые сообщения об успешном завершении беременности у женщины через 5 лет после аллотрансплантации почки относятся к концу 50-х гг. XX в. В настоящее время одна из 50 женщин детородного возраста после пересадки органа становится беременной, и уже известны тысячи случаев рождения детей у этих пациенток.

Этиология и патогенез

К терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) наиболее часто приводят следующие заболевания:

- хронический гломерулонефрит (60% случаев);
- поликистоз почек (9%);
- диабетическая нефропатия (6%);
- пиелонефрит (4,5%);
- нефроангиосклероз (1,35%);
- амилоидоз почек (1,05%).

На фоне ХПН у большинства женщин развивается дисфункция половых желез, характеризующаяся гипогонадизмом и нечувствительностью яичников к действию тропных гормонов гипофиза. В результате нарушается менструальная функция (хроническая ановуляция, олиго-, опсоменорея, аменорея). Аменорея у этих женщин может быть также связана с гиперпролактинемией.

Наиболее эффективным методом лечения пациенток с терминальной стадией ХПН является аллотрансплантация почки. Почечный трансплантат при этом помещается экстраперитонеально в левой или правой подвздошной области. Общепризнано, что успешно проведенная операция наилучшим образом восстанавливает качество жизни пациенток.

После успешной трансплантации почки восстановление менструальной функции происходит в среднем через 6,9 месяца (от 2 до 18 месяцев) у 60% женщин.

Интервал между операцией и наступлением беременности должен быть не менее 12—18 месяцев. К этому моменту, как правило, достигается стабильная функция трансплантата. На фоне достаточно низких доз иммунодепрессантов существенно снижается риск развития реакции отторжения и неблагоприятного влияния на плод.

Оптимальным для беременности следует считать период от 2 до 7 лет после трансплантации почки.

В более поздние сроки беременность нежелательна, т.к. увеличивается риск развития хронической трансплантационной нефропатии.

Во время беременности при удовлетворительной и стабильной функции трансплантированной почки увеличивается скорость клубочковой фильтрации, прогрессивно уменьшается индекс резистентности в результате повышения диастолического компонента кровотока, некоторое снижение уровня мочевины и креатинина плазмы крови.

Описанные изменения показателей функции почечного трансплантата наблюдаются вплоть до середины III триместра беременности, когда снижается почечный кровоток и возрастает индекс резистентности, уменьшается скорость клубочковой фильтрации и, как следствие, повышается уровень креатинина и мочевины.

Изменение функции трансплантата на протяжении беременности можно объяснить гормональными особенностями процесса гестации. Соматотропный гормон и прогестерон, содержание которых в сыворотке крови во время беременности возрастает, могут приводить к увеличению почечного кровотока. Повышение клубочковой фильтрации связано с выработкой хорионического гонадотропина. Снижение кровотока в почках, увеличение индекса резистентности и уменьшение клубочковой фильтрации перед родами объясняется активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, результатом которой является повышение уровня адреналина, активного ренина и ангиотензина в крови, что приводит к возрастанию периферического сопротивления.

Подобные изменения, направленные на поддержание высокого уровня объема циркулирующей крови для обеспечения адекватного маточно-плацентарного кровотока, свидетельствуют о транзиторном характере нарушений функции почечного трансплантата и не требуют специальной медикаментозной коррекции.

Клинические признаки и симптомы

Во время беременности у женщин с трансплантированной почкой может развиваться ряд осложнений, характеризующихся специфическими особенностями.

Наиболее частым среди них является **анемия**. Практически у всех пациенток с ХПН, находящихся на программном гемодиализе, развивается полиэтиологическая анемия. Однако даже после удачной трансплантации почки у отдельных больных сохраняется анемия. К этому может привести прием иммунодепрессантов, β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые оказывают подавляющее действие на костный мозг. У некоторых пациенток железодефицитная анемия развивается в результате истощения резервов ферритина.

У 20% пациентов после трансплантации почки развивается **эритроцитоз**. Однако во время беременности дефицит эритропоэтина при условии удовлетворительной функции и отсутствия хронического отторжения почки может быть связан с повышенной потребностью в нем в процессе гестации.

Следующим по распространенности (40%) среди осложнений является **пиелонефрит трансплантированной почки**. Причина этого осложнения заключается в нарушении уродинамики, ведущем к расширению верхних мочевых путей. Наиболее выражены эти изменения в середине II и III триместров беременности. После родоразрешения регресс наблюдается в течение 4—8 недель.

Чаще всего инфекция мочевыводящих путей во время беременности встречается у женщин, причиной почечной недостаточности у которых был пиелонефрит собственных почек или перенесенный пиелонефрит трансплантата. Диагностическими критериями пиелонефрита являются лейкоцитурия в сочетании с бактериурией, а также бессимптомная изолированная бактериурия.

Протеинурия является важным показателем состояния пересаженной почки, которую рассматривают в качестве фактора риска развития хронической трансплантационной нефропатии. В течение беременности протеинурия незначительно увеличивается и к концу срока гестации может превышать 0,5 г/л/сут. Даже при неосложненной беременности у большинства женщин отмечается протеинурия, что обусловлено увеличением индекса плазменного кровотока, объем которого возрастает более чем на 50%. Другие причины протеинурии — сдавление почечной вены, расширение мочеточника. Умеренную протеинурию в период беременности не следует считать признаком прогрессирования почечной патологии при условии, что она не сочетается с артериальной гипертонией (АГ).

АГ часто встречается у реципиентов почечного аллотрансплантата; по данным разных авторов, она выявляется в 60—75%. Одной из причин АГ является прием иммунодепрессанта циклоспорина. Чаще всего на протяжении беременности у женщин с трансплантированной почкой наблюдается умеренная АГ (АД в пределах 130/90—140/90 мм рт. ст.). Уровень АД имеет некоторую тенденцию к повышению в III триместре.

АГ, усугубленная нарастающей протеинурией, опасна развитием преэклампсии и эклампсии как крайней степени выраженности **гестоза**, угрожающих жизни женщины и плода.

Гестоз у беременных, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, наблюдается реже, чем в общей популяции, что косвенно может подтверждать иммунный механизм развития гестоза.

Вирусные инфекции у реципиентов после трансплантации могут возникать как в ближайшие месяцы, так и в отдаленные сроки. Иммуносупрессивная терапия у женщин на фоне естественной иммуносупрессии во время беременности объясняет высокий процент инфицирования пациенток вирусами, бактериями, простейшими. Это влечет за собой возможность их трансплацентарной передачи, может способствовать увеличению частоты инфекционных осложнений беременности, а также инфекционных осложнений в послеродовой и неонатальный периоды.

Многие возбудители легко преодолевают маточно-плацентарный барьер, представляя тем самым реальную угрозу жизни и здоровью не только матери, но и плода.

Цитомегаловирусная и герпетическая инфекции остаются наиболее частыми вирусными инфекциями в посттрансплантационном периоде. Основным источником является донорская почка. Наиболее частый путь инфицирования плода — трансплацентарный и вертикальный, особенно при генитальном герпесе.

Вирус папилломы человека встречается более чем у 50% реципиентов после пересадки почки. Генитальная форма инфекции вызвана подтипом 6 и встречается у женщин после трансплантации почки в 4% случаев.

Доля инфицированных **вирусами гепатита В** (ВГВ) и **гепатита С** (ВГС) среди реципиентов почек крайне велика по сравнению с общей популяцией (преобладает гепатит С). Программный гемодиализ, гемотрансфузии, неоднократные оперативные вмешательства являются дополнительными факторами риска заражения вирусом гепатита. Инфицированный донорский трансплантат также может быть источником гепатита.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Значения ряда клинико-лабораторных показателей у беременных реципиенток почечного трансплантата могут существенно отличаться от аналогичных значе-

ний у здоровых беременных и, следовательно, быть неправильно интерпретированы врачами, незнакомыми с данной патологией.

Протокол динамического обследования реципиенток почечного аллотрансплантата в течение беременности включает:

- клинический анализ крови с подсчетом эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови с определением уровней в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз. При выраженной анемии, плохо поддающейся патогенетической терапии, проводят исследование обмена железа, включающее определение уровней в сыворотке крови железа, трансферрина, ферритина, цианокобаламина, фолата и эндогенного эритропоэтина;
- пробу Реберга;
- суточную экскрецию белка с мочой;
- бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к основным противомикробным ЛС;
- расширенную коагулограмму;
- исследование крови для выявления антител к ряду вирусов (ВГС, цитомегаловируса, вируса простого герпеса), простейших (токсоплазма), HBsAg;
- мониторинг АД;
- УЗИ пересаженной почки с допплерографической оценкой ее кровотока;
- УЗИ матки, плаценты, плода;
- допплерографическое исследование маточного и фетоплацентарного кровотоков;
- анализ показателей кардиотокограммы плода;
- определение содержания циклоспорина в сыворотке крови.

Абсолютными противопоказаниями к беременности являются:

- нестабильная функция трансплантата;
- тяжелая форма АГ или АД выше 160/100 мм рт. ст.;
- сахарный диабет;
- обструктивный пиелонефрит трансплантата;
- нарушение психосоциального статуса.

Об удовлетворительной и стабильной функции почечного трансплантата и возможности пролонгирования беременности свидетельствуют следующие значения **основных показателей функции почечного аллотрансплантата**:

- уровень креатинина в сыворотке крови менее 0,15 ммоль/л, мочевины — 6—12 ммоль/л;
- протеинурия менее 0,5 г/л/сут;
- скорость клубочковой фильтрации не ниже 70 мл/мин;
- АД на протяжении всей беременности менее 140/90 мм рт. ст.;
- индекс резистентности менее 0,8;
- концентрация циклоспорина в сыворотке крови 80—130 нг/мл.

Индекс резистентности более 0,8 — прогностически неблагоприятный фактор, который может свидетельствовать о риске реакции отторжения трансплантата, ренальной обструкции, пиелонефрите, циклоспориновой токсичности или нефропатии, вызванной беременностью.

Клинико-лабораторный контроль указанных параметров производят не реже 1 раза в 2 недели в I и II триместрах беременности и еженедельно в III триместре беременности.

Дифференциальный диагноз

Выраженная отрицательная динамика основных показателей функции почечного аллотрансплантата по мере прогрессирования беременности может свидетельствовать как о реакции отторжения, так и о развитии гестоза.

Проявления гестоза у женщин после трансплантации почки с предшествующей АГ практически идентичны картине острого или хронического отторжения трансплантата.

В таких случаях показана чрескожная биопсия почечного трансплантата для уточнения диагноза. Беременность не является противопоказанием к проведению этого исследования. Важно отметить, что изменения в клубочках, связанные с гес-

15 - 1702

тозом, могут сохраняться в почках от 9 дней до 2 лет после родов.

Клинические рекомендации

Тактика ведения беременности у женщин с пересаженной почкой определяется, прежде всего, оценкой степени риска ее наступления и пролонгирования для пациентки, а также влиянием на развитие плода и здоровье будущего ребенка.

Ведение беременности у женщин с трансплантированной почкой осуществляют совместно нефролог и акушер-гинеколог.

Тщательный контроль за функцией трансплантированного органа, состоянием женщины и плода на протяжении всего периода гестации является непременным условием благоприятного исхода беременности.

Иммуносупрессивная терапия

Все женщины, перенесшие трансплантацию почки, получают иммуносупрессивную терапию. До беременности в большинстве случаев в настоящее время предпочтение отдается азатиаприну. С момента установления факта беременности это ЛС необходимо отменить вследствие возможного его тератогенного эффекта.

Стабильность функционирования трансплантированной почки во многом зависит от адекватной иммуносупрессии в период гестации. Несмотря на снижение иммунной резистентности во время беременности, **с целью предупреждения реакции отторжения всем реципиенткам почечного трансплантата в период гестации** также назначают иммуносупрессивную терапию:

Преднизолон внутрь 5—12,5 мг/сут, на время беременности ***или***
Циклоспорин внутрь 2,5—4 мг/кг/сут, на время беременности.

Из-за отсутствия эмбриотоксического и тератогенного эффектов наиболее часто у беременных применяют циклоспорин.

Необходимо учитывать, что во время беременности при приеме одной и той же дозы циклоспорина его содержание в сыворотке крови снижается в I триместре на 20%, во II триместре — на 30%, в III — на 41%. Поэтому необходим регулярный контроль за концентрацией этого ЛС в сыворотке крови (не реже 1—2 р/мес в I и II триместрах и еженедельно в III триместре) и при необходимости повышение суточной дозы.

Адекватный уровень иммуносупрессии во время беременности достигается при содержании циклоспорина в сыворотке крови в диапазоне 80—130 нг/мл. При этом дозу циклоспорина за период гестации в среднем увеличивают на 32%.

Подобная тактика позволяет избежать развития дисфункции трансплантата и острого и/или хронического его отторжения во время беременности.

При коррекции дозы циклоспорина необходимо учитывать также, что концентрация этого ЛС в сыворотке крови существенно варьирует и в послеродовом периоде. В связи с этим всем родильницам с почечным аллотрансплантатом в послеродовом периоде необходимо обязательно назначать дофаминомиметики (для подавления лактации).

Противоанемическая терапия

Анемия — наиболее частое осложнение беременности у женщин с трансплантированной почкой. Обязательным компонентом ее лечения является назначение **препаратов железа:**

Железа лактат внутрь 1 г 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа сульфат внутрь 100—200 мг/сут (исходя из расчета на Fe^{2+}*), длительность терапии определяют индивидуально* ***или***
Железа сульфат/аскорбиновая кислота внутрь 320 мг/60 мг (1 табл.) 1 р/сут, или 100 мг/60 мг (2 драже) 3 р/сут, или 256,3 мг/30 мг — 512,6 мг/60 мг/сут (1—2 табл.), длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа сульфат/фолиевая кислота внутрь 256,3 мг/0,35 мг (1 табл.) 1—2 р/сут, длительность

терапии определяют индивидуально ***или***
Железа сульфат/фолиевая кислота/цианокобаламин внутрь 100 мг/5 мг/10 мкг (1 капс.) 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа фумарат внутрь 350 — 700 мг/сут (1—2 капс.), длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа фумарат/фолиевая кислота внутрь 154 мг/0,5 мг (1 капс.) 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа (III) гидроксид полимальтозат внутрь 100 мг (1 табл.) 3 р/сут или в/в 5 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа (III) гидроксид полимальтозат/фолиевая кислота внутрь 100 мг/0,35 мг (1 табл.) 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс в/в 2—5 мл 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

В тех случаях, когда лечение препаратами железа не приводит к ожидаемому результату, следует думать о возможном дефиците витаминов, участвующих в метаболизме этого микроэлемента.

В этой ситуации дополнительно назначают:

Фолиевая кислота внутрь 5 мг 1 р/сут, 1—2 нед

+

Цианокобаламин в/м 1—2 мг/сут, 1—2 нед.

Применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина показано при анемии, связанной с недостаточной продукцией эритропоэтина, которая наблюдается при хронической трансплантационной нефропатии, либо при гипопротеинемии, связанной с потерей белка (нефротический синдром):

Эпоэтин альфа п/к 3000 ЕД 2 р/нед, 2—4 нед при достижении уровня гемоглобина 120 г/л.

Эпоэтин альфа оказывает хороший клинико-лабораторный эффект и является практически безопасным для плода, поскольку не проникает через плацентарный барьер.

Антибактериальная терапия

Всем беременным с трансплантированной почкой на протяжении всего периода гестации показано профилактическое применение **растительных уросептиков**.

При выявлении бактериурии пациентки должны быть госпитализированы в стационар. Показано проведение антибактериальной терапии с учетом активности процесса и чувствительности выделенных микроорганизмов. Необходимо учитывать также особенности фармакокинетики и возможность эмбриотоксического, тератогенного действия ЛС, их способность проникать через плаценту.

Предпочтение следует отдавать **полусинтетическим пенициллинам** и **цефалоспоринам**:

Азлоциллин в/в 15—20 г/сут в 3—4 введения, 5—10 сут ***или***
Ампициллин/оксациллин в/в или в/м 2—4 г/сут в 3—4 введения, от 5—7 сут до 2—3 нед ***или***
Оксациллин внутрь 0,25—0,5 г 3 р/сут или в/в или в/м 2—4 г/сут, 5—10 сут ***или***
Цефазолин в/в или в/м 1 г 4—6 р/сут, 5—10 сут.

Указанные противомикробные ЛС в различной степени проникают через плаценту и накапливаются в амниотической жидкости, не оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Терапия гипотензивными ЛС

Артериальная гипертония, при которой требуется медикаментозная коррекция, встречается у 50% женщин до наступления беременности.

После наступления беременности дозу гипотензивных ЛС в большинстве случаев необходимо увеличить в соответствии с уровнем АД по данным суточного мониторирования.

Возможно применение ЛС следующих групп.

Антагонисты кальция:

Амлодипин внутрь 5 мг 1 р/сут, постоянно ***или***
Верапамил внутрь 40 мг 3 р/сут, постоянно ***или***
Нифедипин внутрь 10 мг 3 р/сут, постоянно.

α-адреномиметики:

Клонидин внутрь 0,075 мг 3 р/сут или в/м, 0,01% р-р, 1 мл (в отсутствие таблетированной формы), длительно ***или***
Метилдопа внутрь 0,25 г 2—3 р/сут, длительно.

β-блокаторы:

Атенолол внутрь 50 мг 1 р/сут, постоянно ***или***
Бетаксолол внутрь 20 мг 1 р/сут, постоянно ***или***
Небиволол внутрь 2,5 мг 2 р/сут, постоянно ***или***
Пропранолон 10—20 мг 3—4 р/сут, постоянно.

Спазмолитики:

Аминофиллин внутрь 150 мг (1 табл.) 3 р/сут или в/в, 2,4% р-р, 10 мл 1 р/сут, 5—10 сут с последующим переходом на пероральную форму, длительно ***или***
Бендазол в/в или в/м, 0,5—1% р-р, 2—4 мл (для купирования криза) ***или***
Бендазол/папаверин 2 табл. 3 р/сут, длительно ***или***
Дротаверин внутрь 40 мг (1 табл.) 3 р/сут или в/м 2 мл 2 р/сут, 5—7 сут, затем внутрь 40 мг 3 р/сут, длительно ***или***
Папаверин внутрь 80 мг (2 табл.) 3 р/сут или в/м 2 мл 2 р/сут, 5—7 сут, затем внутрь 80 мг 3 р/сут, длительно.

Наиболее часто применяют комбинации ЛС различных групп. В каждом конкретном случае схема лечения определяется индивидуально.

Наибольшей эффективностью обладают следующие сочетания: **антагонисты кальция + клонидин** (85%), **спазмолитические ЛС + клонидин** (82%).

В дополнение к перечисленным ЛС может быть назначен:

Магния сульфат в/в до 12 мг/сут, длительность терапии определяют индивидуально.

Это ЛС оказывает мочегонное, гипотензивное, противосудорожное, спазмолитическое действие, а также снижает внутричерепное давление.

Профилактика интра- и неонатального инфицирования плода вирусами

Вероятность внутриутробного инфицирования плода вирусами особенно высока в том случае, если заражение произошло в III триместре беременности. Это обусловливает необходимость проведения ряда профилактических мероприятий:

- детей, рожденных матерями с положительным HbsAg, необходимо сразу после рождения вакцинировать с одновременным введением специфического иммуноглобулина;
- профилактики вирусного гепатита С в настоящее время не существует. Однако новорожденным, чьи матери больны гепатитом С, может быть рекомендована вакцинация против гепатита А и В.

Ведение родов и послеродового периода

У беременных с трансплантированной почкой родоразрешение наиболее целесообразно путем кесарева сечения.

В качестве профилактики криза отторжения пересаженной почки по показаниям интраоперационно и в течение 1-х суток после родоразрешения показано дробное введение метилпреднизолона:

Метилпреднизолон в/в суммарно 500—750 мг.

В послеродовом периоде в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии необходимо проведение антибактериальной терапии:

Цефепим в/в или в/м 1 г 2 р/сут, 10 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 1—2 г 1—2 р/сут, 10 сут ***или***
Цефтриаксон в/в или в/в 0,5—1 г 1—2 р/сут, 10 сут

+

Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут, 10 сут.

Всем пациенткам, перенесшим инфекцию мочевыводящих путей во время беременности, в послеродовом периоде даже в отсутствие лейкоцитурии и клинических проявлений пиелонефрита в последующем на 3 месяца назначают растительные уросептики.

Сразу после операции в комплекс иммуносупрессивной терапии добавляют азатиаприн (в дозе, рекомендованной нефрологом).

Грудное вскармливание противопоказано в связи со способностью иммунодепрессантов проникать в молоко.

С целью подавления лактации назначают дофаминомиметики:

Бромокриптин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 10—17 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — возможность пролонгирования беременности.

См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».

Осложнения и побочные эффекты лечения

Во время беременности в ряде случаев наблюдается токсическое действие **циклоспорина**, которое может быть обусловлено неправомочным увеличением его дозы и, как следствие, проявлением неблагоприятных побочных эффектов: повышением АД, рождением детей с низкой массой тела.

В то же время неадекватная **иммуносупрессия** в период беременности может привести к дисфункции почечного трансплантата и кризу отторжения.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованное прерывание беременности у женщин с трансплантированной почкой может оказать отрицательное влияние на функцию пересаженного органа (развитие хронической трансплантационной нефропатии, гнойно-воспалительных осложнений).

Нередко женщинам, перенесшим трансплантацию почки, назначают ингибиторы АПФ. В связи с тератогенным действием прием этих ЛС необходимо прекратить сразу же после наступления беременности.

В послеродовом периоде пациенткам с трансплантированной почкой не следует назначать нефротоксичные противомикробные ЛС (аминогликозиды).

Прогноз

Течение и исход беременности у женщин с трансплантированной почкой зависит от исходной функции пересаженного органа и адекватной иммуносупрессии в период гестации и родов.

Прерывание беременности может ухудшить функцию трансплантата. Поэтому в отсутствие медицинских и социальных противопоказаний следует рекомендовать сохранение беременности.

Литература

1. *Ватазин А.В., Пасов С.А., Щербакова Е.О. и др. Применение циклоспорина А у больных после пересадки трупной почки. Трансплантология и искусственные органы, 1998; 1: 3—8.*
2. *Кулаков В.И., Шумаков В.И., Серов В.Н. и др. Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с трансплантированной почкой: Методические указания № 2003/92. М., 2004.*
3. *Мойсюк Я.Г., Герасимов А.А., Цветков Д.В., Арутюнян С.М. Профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации органов. Трансплантология и искусственные органы, 1996; 3: 107—109.*
4. *Мурашко Л.Е., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г. и др. Морфология почек после перенесенной эклампсии. Пробл. беременности, 2001; 4: 39—42.*

5. *Мурашко Л.Е., Мойсюк Я.Г. Новое в лечении гестоза: гипотеза. Пробл. беременности, 2001; 4: 42—45.*
6. *Helderman J.H., Goral S. Cyclosporin withdrawal: to be or not to be! Nephrol. Dial. Transplant. 1998; 13: 31—33.*
7. *Opelz G. Influence of treatment with cyclosporine, azathioprine and steroids on chronic allograft failure. Kidney Int. 1995; 48 (52): 89—92.*

Глава 32. Лимфогранулематоз и беременность

Указатель описаний ЛС

Алкилирующие ЛС
Дакарбазин
ЛС растительного происхождения, включая алкалоиды
Винбластин
Противоопухолевые антибиотики
Блеомицин
Доксорубицин

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина, лимфома Ходжкина) — злокачественная опухоль, первично возникающая в лимфатических узлах (ЛУ).

Эпидемиология

Основной пик заболеваемости приходится на возраст 15—40 лет (в этой возрастной группе среди заболевших преобладают женщины), второй пик — на возраст старше 50 лет. В последние годы наличие второго пика стало подвергаться сомнению, т.к. при ретроспективном пересмотре гистологических ЛС и дополнительном иммуноферментном исследовании больных лимфогранулематозом старшей возрастной группы было выявлено большое число крупноклеточных неходжкинских лимфом.

Классификация

Выделяют **4 гистологических варианта** лимфогранулематоза:
- с преобладанием лимфоцитов — встречается в 5—6% случаев;
- нодулярный склероз — 30—45% случаев:
  - — со смешанно-клеточным составом;
  - — с лимфоидным истощением (отмечается более тяжелое течение заболевания, чаще встречаются генерализованные формы);
- смешанно-клеточный вариант — 35—50% случаев;
- лимфоидное истощение — до 10% случаев.

Согласно международной клинической классификации выделяют следующие **стадии распространения лимфогранулематоза**:
- **стадия I** — поражение одной лимфатической зоны или структуры (I) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа/ткани (IE). К лимфатическим структурам относят ЛУ, селезенку, вилочковую железу, лимфатическое глоточное кольцо, червеобразный отросток, пейеровы бляшки;
- **стадия II** — поражение ЛУ двух областей и более по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа/ткани и регионарных ЛУ в сочетании или в отсутствие поражения других ЛУ по ту же сторону ди-

афрагмы (IIE). Для II стадии рекомендуется указывать число пораженных лимфатических областей, например II4;
- **стадия III** — поражение ЛУ или структур по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа/ткани (IIIE), поражением селезенки (IIIS) или поражением того и другого (IIIES);
- **стадия IV** — диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с поражением ЛУ или без него или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (нерегионарных) ЛУ. Поражение печени и костного мозга — всегда IV стадия.

Символом «Х» при всех стадиях обозначается массивное поражение ЛУ:
- для ЛУ узлов средостения — медиастинально-торакальный индекс (МТИ) (соотношение ширины средостения к ширине грудной клетки на уровне Th_{V-VI} на стандартных прямых рентгенограммах) более 0,33;
- любые опухолевые массы диаметром более 10 см.

Наличие хотя бы одного из симптомов интоксикации (профузная потливость по ночам, повышение температуры тела выше 38° С не менее 3 дней подряд без признаков воспалительного процесса, снижение массы тела на 10% за последние 6 месяцев) обозначается символом «Б», а их отсутствие — символом «А». Зуд до расчесов не является симптомом интоксикации.

Для выбора тактики лечения дополнительно используют группу прогностических факторов — так называемые **факторы риска**, которые в большей или меньшей степени определяют прогноз заболевания:
- массивное поражение ЛУ средостения (МТИ > 0,33);
- поражение 3 областей ЛУ или более;
- ускорение СОЭ > 30 мм/ч при стадии Б и СОЭ > 50 мм/ч при стадии А;
- экстралимфатическое поражение в пределах, обозначаемых символом Е.

Рецидивы лимфогранулематоза разделяют на:
- ранние — возникшие в течение первых 12 месяцев после окончания лечения;
- поздние — возникшие более чем через 12 месяцев после окончания лечения.

Этиология и патогенез

Этиология лимфогранулематоза до настоящего времени точно неизвестна.

Одним из предполагаемых этиологических факторов возникновения этого заболевания является вирус Эпштейна—Барр, однако серопозитивная реакция на этот вирус отмечается всего у 50—70% пациентов со смешанно-клеточным вариантом заболевания и лишь в 10—42% — у пациентов с нодулярным склерозом.

Опухолевым субстратом лимфогранулематоза являются гигантские клетки Штернберга (Березовского—Штернберга или Штернберга—Рид), которые представляют собой малигнизированный клон клеток лимфоидного ряда, происходящих из зародышевого центра фолликулов ЛУ, и в 80% случаев являются В-лимфоцитами.

Клинические признаки и симптомы

Клиническую картину лимфогранулематоза определяет преимущественное поражение того или иного органа или системы.

Основным и наиболее ранним симптомом является увеличение ЛУ.

Заболевание начинается чаще всего с поражения шейно-надключичных ЛУ. При пальпации увеличенные ЛУ безболезненны, не спаяны с кожей, плотноэластической консистенции, могут образовывать крупные конгломераты.

Метастазирование происходит сначала лимфогенно в сопредельные ЛУ и лишь значительно позже — гематогенно в другие органы.

Селезенка вовлекается в патологический процесс в 25% случаев.

Наиболее часто поражаются следующие органы:
- легкие — 20—30% случаев;
- селезенка — 25% случаев;

- кости — 14—20% случаев.

Остальные органы: почки, молочные железы, яичники, щитовидная железа, центральная нервная система и др. — поражаются крайне редко (1—3% случаев).

Желудок всегда поражается вторично при прорастании из ретрогастральных ЛУ.

Поражение оболочек спинного мозга происходит при прорастании из близлежащих ЛУ по миелиновым оболочкам с образованием опухолевого инфильтрата, сдавливающего спинной мозг.

Приблизительно у $^{1}/_{3}$ пациентов заболевание сопровождается **симптомами интоксикации**:

- повышением температуры тела;
- профузным потоотделением;
- снижением массы тела.

У 10—15% пациентов отмечается кожный зуд до расчесов, у очень небольшого числа больных — боли в пораженных ЛУ после приема алкоголя.

Синдром сдавления верхней полой вены отмечается только при очень резком увеличении ЛУ средостения.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз лимфогранулематоза устанавливают исключительно в том случае, если при гистологическом исследовании биоптата ЛУ найдены специфические многоядерные клетки Штернберга.

Для выбора адекватного объема терапии в объем **обязательного обследования** входят:

- пункция и последующая биопсия ЛУ (узел должен быть взят целиком), в сложных случаях с иммунофенотипированием;
- клинический анализ крови (изменения неспецифичны);
- биохимический анализ крови (определение уровня в сыворотке общего белка и щелочной фосфатазы);
- рентгенография легких в прямой и боковой проекциях (во время беременности используют специальный свинцовый фартук для защиты плода);
- в отсутствие изменений на стандартных рентгенограммах, а также при очень больших размерах ЛУ средостения у небеременных обязательна компьютерная томография средостения для исключения невидимых при обычной рентгенографии увеличенных ЛУ средостения в первом случае и поражения легочной ткани и перикарда во втором случае; у беременных в этих случаях выполняют УЗИ на аппаратах последнего поколения;
- УЗИ всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных ЛУ, печени и селезенки, щитовидной железы (при выраженном увеличении ЛУ шеи);
- трепанобиопсия подвздошной кости для исключения поражения костного мозга.

Дифференциальный диагноз

Лимфогранулематоз необходимо дифференцировать от других лимфом и различных лимаденитов. Дифференциальную диагностику проводят на основании клинико-лабораторных данных.

Во всех сомнительных случаях или при первичном подозрении на опухолевый процесс обязательно гистологическое исследование биоптата ЛУ.

Клинические рекомендации

В настоящее время существуют **3 метода лечения лимфогранулематоза**: химиотерапия, лучевая терапия и комбинированное лечение.

До недавнего времени выявление лимфогранулематоза во время беременности считалось абсолютным показанием к ее прерыванию вне зависимости от срока.

Однако в последнее десятилетие были опубликованы результаты нескольких исследований, показавших возможность лечения этого заболевания во время беременности с использованием химиопрепаратов, не проникающих через плацентарный барьер и не оказывающих выраженное мутагенное воздействие.

Тактика ведения беременных с впервые диагностированным лимфогранулематозом или его рецидивом зависит от срока беременности и особенностей клинического течения заболевания:

- при выявлении лимфогранулематоза в **I триместре** целесообразно прерывание беременности;
- во **II триместре** (если женщина настаивает на сохранении беременности) необходимо проведение химиотерапии. Прервать лечение следует за 3 недели до планируемых родов, чтобы избежать миелосупрессивного влияния лечения на кроветворную систему ребенка;
- в **III триместре** при хорошем самочувствии беременной и в отсутствие симптомов интоксикации, быстрого прогрессирования болезни и синдрома сдавления верхней полой вены предпочтительна и возможна выжидательная тактика и донашивание беременности до сроков, близким к срокам родов. Однако сразу после родов необходимо прерывать лактацию и начать лечение. В настоящее время большинство авторов считают возможным проводить химиотерапию и в последнем триместре беременности.

Отдельные клиники при I или II стадиях заболевания и при поражении только шейно-надключичных ЛУ применяют лучевую терапию.

Для лечения лимфогранулематоза во время беременности наиболее целесообразно применять следующую схему **полихимиотерапии**:

Блеомицин в/в капельно 10 мг/м^2 в 1-й и 14-й день

\+

Доксорубицин в/в капельно 25 мг/м^2 в 1-й и 14-й день

\+

Винбластин в/в капельно 6 мг/м^2 в 1-й и 14-й день

\+

Дакарбазин в/в струйно 375 мг/м^2 в 1-й и 14-й день.

Повторный курс проводят через 2 недели.

При I и IIA стадиях с благоприятным прогнозом необходимо использование не менее 4 курсов химиотерапии, при остальных стадиях — не менее 6 курсов.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — исчезновение опухоли.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно мутагенное действие, миелосупрессивное влияние лечения на кроветворную систему ребенка.

Прогноз

Как показал опыт ряда отечественных и зарубежных клиник, беременность и роды в период стойкой ремиссии лимфогранулематоза не отягощают прогноз заболевания.

Число рецидивов достоверно ниже (9%) в группе женщин, находившихся в полной ремиссии более 3 лет, но достигает 44% в группе женщин, рожавших в течение первых 3 лет после окончания лечения, что соответствует большей частоте рецидивов в эти сроки во всей популяции пациентов с лимфогранулематозом.

Таким образом, следует предупреждать женщин о нежелательности беременности в течение первых 3—5 лет после окончания лечения.

После родов женщинам, перенесшим лимфогранулематоз, показано более тщательное наблюдение в течение первых 3 лет.

Физическое развитие новорожденных, рожденных женщинами, находящихся как в стадии ремиссии, так и получающих лечение по поводу лимфогранулематоза во время беременности, их адаптация в первые дни неонатального периода не отличаются от таковых у детей, рожденных здоровыми матерями.

Реальная возможность выздоровления большого контингента пациенток молодого возраста и нормальное протекание у них в последующем беременности и родов

поставила перед врачами совершенно новую проблему — сохранение репродуктивной функции у больных этой категории, а следовательно — задачу защиты яичников от повреждающего действия химиопрепаратов, в первую очередь алкилирующих ЛС, и лучевой терапии.

Известно, что при облучении паховоподвздошных областей у женщин аменорея наступает почти в 100%. Облучение парааортальных и паховых ЛУ также вызывает нарушение менструального цикла, но существенно реже. При применении полихимиотерапии, содержащей алкилирующие ЛС, аменорея наступает реже — в 76—83%, причем у 60% — транзиторная. Восстановление нормального цикла после полихимиотерапии происходит у 70% женщин моложе 20 лет, а в группе старше 30 лет — лишь у 20%. Применение схемы химиотерапии, описанной в «Клинических рекомендациях», редко вызывает аменорею у молодых больных.

С целью защиты яичников на весь курс химио- и лучевой терапии назначают гормональные ЛС, подавляющие овуляцию (низкодозированные КПК). В последние годы появились данные о том, что более эффективно в подобных ситуациях назначение агонистов ГнРГ.

Литература

1. *Bailliere's. Clinical haematology. In: International practice and research Hodgkin's disease. V. Diehl, editor. Guest 1996.*
2. *Cancer: Principles & practice of oncology. 6th edition. V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001.*
3. *Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl, editors. Philadelphia 1999.*
4. *The Lymphoma. Camellos G.P. Lister T.A., Sclar J.L., editors. Philadelphia 1998.*

Глава 33. Невынашивание беременности

Невынашивание беременности — самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель.

Самопроизвольное прерывание беременности от зачатия до 22 недель называют **самопроизвольным абортом (выкидышем)**. Самопроизвольное прерывание беременности с 22-й по 37-ю неделю называют **преждевременными родами**. **Дети** при преждевременных родах **считаются недоношенными**.

Невынашивание беременности представляет собой одну из важнейших проблем практического акушерства. В настоящее время частота невынашивания беременности колеблется от 10 до 25%; в I триместре она может достигать 50%, во II триместре — 20%, в III триместре — 30%.

Факторы риска невынашивания беременности:

- **социально-биологические факторы**: низкое социально-экономическое положение (низкий доход, низкий уровень образования, недостаточное питание), работа, связанная с физическим напряжением, стрессы;
- **данные акушерско-гинекологического анамнеза**: возраст первородящей матери менее 16 и более 30 лет, преждевременные роды в анамнезе, отягощенный акушерский анамнез;
- **наличие экстрагенитальной патологии**: сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхиальная астма, пиелонефрит, привычные интоксикации (прием алкоголя, курение), наркомания;
- **осложнения беременности**: многоплодие, многоводие, тазовое предлежание плода (преждевременные роды в 20% случаев), предлежание плаценты (преждевременные роды в 5 раз чаще), отслойка плаценты (преждевременные роды в 4 раза чаще), внутриматочная инфекция, внутриутробное инфицирование плода, гестоз.

Угроза прерывания беременности — повышение сократительной активности матки, которое потенциально может привести к отслойке плодного яйца и изгнанию его из полости матки.

Привычное невынашивание — самопроизвольное прерывание беременности 2 и более раз подряд.

Угроза прерывания беременности

Указатель описаний ЛС

В ранние сроки (2—4 недели) самопроизвольные выкидыши более чем в 50% случаев обусловлены хромосомными аномалиями, поэтому не рекомендуется применять гормональные и иммунные методы терапии, когда причина выкидыша не ясна и не проводилось обследования женщины до беременности.

Угроза прерывания в I триместре беременности

При угрозе прерывания в I триместре беременности необходимо срочно выполнить УЗИ для определения жизнеспособности эмбриона, т.к. нередко признаки угрозы появляются уже после его гибели.

Седативная и антистрессовая терапия

Установив, что сердцебиение эмбриона есть, следует назначить пациентке комплексное обследование, а также физический и сексуальный покой, психотерапию, седативные ЛС:

Валерианы корневища с корнями, настойка, внутрь 1,5 мл (30 капель) 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**
Пустырника трава, настойка, внутрь 1,5 мл (30 капель) 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

±

Диазепам, 0,5% р-р, в/м 2 мл при стрессовых ситуациях.

Экспериментальные исследования показали, что **магний** обладает антистрессовым действием, и у принимающих его больных снижается интенсивность тревоги на 60%, что позволяет использовать препараты магния как базисную терапию всем пациенткам, вне зависимости от патогенетических механизмов привычного невынашивания. Магний при приеме внутрь оказывает не только седативный эффект и нормализует сон, но также снижает тонус матки, улучшает работу кишечника:

Магния лактат/пиридоксин 470 мг (содержит 48 мг магния)/5 мг внутрь 2 табл. 2 р/сут или 1 табл. утром, 1 табл. днем и 2 табл. на ночь, длительно **или**
Оротовая кислота, магниевая соль 500 мг (содержит 32,8 мг магния) внутрь 2 табл. 2 р/сут, длительно.

В отсутствие побочных эффектов препараты магния для приема внутрь могут применяться длительно, до ликвидации угрозы прерывания и в процессе всей беременности, для восполнения дефицита магния, который нередко сопровождает беременность.

Препараты магния следует с осторожностью использовать при артериальной гипотонии. Побочным действием пероральных препаратов магния является вздутие кишечника. В случае развития данного осложнения дозу ЛС следует уменьшить до нормализации функции кишечника.

Спазмолитическая терапия

Помимо препаратов магния в I триместре беременности рекомендуется использовать **спазмолитические ЛС**:

Дротаверин внутрь 40—80 мг 2—3 р/сут, 2—20 сут ***или***
Папаверин, свечи, ректально 20 мг 2—3 р/сут, 2—20 сут.

При выраженной боли назначают:

Дротаверин в/м 40—80 мг 2—3 р/сут, 2—20 сут.

Длительность применения спазмолитиков определяется клиническими проявлениями угрозы прерывания (боли внизу живота и/или пояснице) от 2—3 дней до 2—3 недель. Противопоказанием к назначению является лишь индивидуальная непереносимость.

Угроза прерывания во II и III триместрах беременности

Спазмолитическая терапия

При угрозе прерывания во II и III триместрах беременности назначают:

Магния сульфат, 25% р-р, в/в медленно или в/м 5—20 мл 1—2 р/сут, 15—20 сут.

Длительность лечения определяется клинической картиной угрозы прерывания и эффективностью применения ЛС.

Токолитическая терапия

Если угроза прерывания беременности возникает в поздние сроки, применяют ЛС, направленные на снижение сократительной деятельности матки (токолитики), в частности, **β-адреномиметики**:

Гексопреналин в/в струйно медленно 10 мкг в 10 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, затем 0,3 мкг/мин, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Сальбутамол в/в капельно 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида со скоростью 20—40 капель/мин, длительность лечения определяют индивидуально ***или***
Фенотерол в/в капельно 0,5 мг в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида со скоростью 15—20 капель/мин, длительность лечения определяют индивидуально.

Длительность в/в введения токолитиков определяется степенью угрозы прерывания от 2—4 ч до 24 ч. Скорость введения ЛС (капельно или с помощью инфузомата) определяется его переносимостью (необходим контроль АД и ЧСС) и уровнем снижения сократительной деятельности матки. Пульс беременной не должен быть чаще 120 ударов в минуту.

В случае положительного эффекта за 20 минут до окончания инфузии начинают пероральное применение β-адреномиметиков:

Гексопреналин внутрь 0,5 мг 8 р/сут, затем 0,5 мг 4—6 р/сут, не менее 2 нед ***или***
Сальбутамол внутрь 4 мг 3—4 р/сут, не менее 2 нед ***или***
Фенотерол внутрь 5 мг 4—6 р/сут, не менее 2 нед.

Гексопреналин характеризуется меньшими побочными проявлениями, чем фенотерол. Сальбутамол обладает той же эффективностью, но побочные эффекты выражены в меньшей степени, чем при приеме гексопреналина.

Селективные β-адреномиметики снижают амплитуду схваток и только затем тонус матки, поэтому являются ЛС выбора при лечении угрозы преждевременных родов с 26—27 недель беременности. На более ранних сроках беременности их применение менее эффективно.

Противопоказаниями к назначению β-адреномиметиков являются слабость, тахикардия, тремор, головная боль, тошнота, снижение АД. Эти ЛС проникает к плоду и оказывают тот же эффект: тахикардию, повышение уровня глюкозы в крови. При длительном применении β-адреномиметиков у новорожденных отмечаются проявления, сходные с диабетической фетопатией.

При угрозе прерывания во II и III триместрах беременности применяются также **НПВС**. При повышенном тонусе матки индометацин является ЛС выбора, т.к., являясь ингибитором простагландина, снижает тонус матки:

Индометацин ректально 50—100 мг 1 р/сут, 7—9 сут (суммарная доза не должна превышать 1000 мг).

Курс лечения можно повторить, но не ранее чем через 2 недели, т.к. у плода наблюдается кумулятивный эффект.

Индометацин проникает через плаценту, ингибирует синтез простагландина у плода, вызывает сужение артериального протока, однако в суммарной дозе до 1000 мг побочного действия на плод не наблюдается.

Противопоказаниями к приему индометацина являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В случае применения индометацина возможно развитие таких побочных реакций, как головная боль, тошнота, слабость, но они менее выражены, чем при применении β-адреномиметиков.

Кровоостанавливающая терапия

При начавшемся аборте для остановки кровотечения могут использоваться различные **кровоостанавливающие ЛС** (ингибиторы фибринолиза).

Транексамовая кислота обладает антифибринолитическим, противовоспалительным и антиаллергическим действием, не влияет на гемостаз, ее можно использовать в I триместре беременности:

Транексамовая кислота в/в капельно 5—10 мл (250—500 мг) в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1—2 р/сут или в/м 2 мл (100 мг) 2—3 р/сут, до остановки кровотечения, затем внутрь 250—500 мг 3 р/сут, 5 сут.

Этамзилат является ангиопротектором, повышает устойчивость капилляров, нормализует их проницаемость, улучшает микроциркуляцию, не обладает гиперкоагуляционными свойствами:

Этамзилат в/в или в/м 250—500 мг 2—3 р/сут, до остановки кровотечения, затем внутрь 250 мг 3 р/сут, 5 сут.

При кровотечении, обусловленном активацией фибринолиза и тромбоцитопенией, назначают аминометилбензойную кислоту:

Аминометилбензойная кислота, 1% р-р, в/в 5—10 мл или в/м 10 мл до 3—4 р/сут, до остановки кровотечения.

Использование данного ЛС противопоказано в I триместре беременности и при хронической форме ДВС. Возможны побочные реакции в виде тахикардии, головокружения, колебания АД, диспепсических нарушений.

Аминокапроновая кислота аналогична по действию аминометилбензойной кислоте, но менее эффективна:

Аминокапроновая кислота в/в капельно 4—5 г в 0,9% р-ре хлорида натрия, однократно (при необходимости повторное введение через 4 ч).

Побочные эффекты аминокапроновой кислоты: артериальная гипотония, головокружение, тошнота.

В отсутствие эффекта можно вводить свежезамороженную плазму.

Прерывание беременности

При подтекании околоплодных вод беременность при сроке до 25—26 недель сохранять нецелесообразно. Проводят медикаментозное и/или инструментальное опорожнение матки. При более поздних сроках возможна выжидательная тактика.

Привычное невынашивание беременности различного генеза

Указатель описаний ЛС

Привычное невынашивание — это самопроизвольное прерывание беременности 2 и более раз подряд.

Частота привычного невынашивания в популяции составляет от 2 до 5%.

Наиболее частыми **причинами привычного невынашивания** являются:

- хромосомные аномалии;
- эндокринные нарушения;
- патология матки (истмико-цервикальная недостаточность, пороки развития, синехии);
- иммунологические нарушения;
- тромбофилические нарушения;
- инфекционные заболевания.

Привычное невынашивание эндокринного генеза

К эндокринным причинам невынашивания относятся **неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ)** и **гиперандрогения**.

Неполноценная лютеиновая фаза

При **НЛФ** гормонального генеза наблюдается снижение выработки прогестерона во вторую фазу менструального цикла. Полагают, что одной из причин формирования НЛФ является гипоэстрогения на этапе селекции доминантного фолликула, что ведет к снижению овуляторного пика ЛГ и уровня эстрадиола, а также к замедлению темпов развития преовуляторного фолликула. Уменьшение продукции эстрадиола обусловливает и неполноценную продукцию прогестерона, отсутствие должной секреторной трансформации эндометрия.

Для диагностики НЛФ ежедневно измеряют ректальную температуру на протяжении нескольких циклов, определяют уровни гормонов на 7—8-й день и 22—23-й день менструального цикла или на 4-й день после подъема ректальной температуры.

В качестве подготовки к беременности пациенток, страдающих привычным невынашиванием, обусловленным НЛФ, используют циклическую комбинированную гормональную терапию эстрогенами и гестагенами, проводят стимуляцию овуляции кломифеном, хорионическим гонадотропином.

Терапия гестагенами

Во время беременности гестагены применяют в I триместре, а точнее, до 16-й недели беременности, т.е. до окончания формирования плаценты. На фоне лечения гестагенами улучшается рост и развитие миометрия, его васкуляризация. Гестагены нейтрализуют действие окситоцина, снижают синтез простагландинов, блокируют клеточный иммунный ответ путем синтеза прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, протеинов, вызывающих апоптоз естественных киллеров:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, до 16—20-й нед беременности **или**
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут или интравагинально 100 мг 2—3 р/сут, до 16—20-й нед беременности.

Натуральный микронизированный прогестерон может применяться интравагинально, перорально и комбинированно, однако системные эффекты более выражены при пероральном применении ЛС. Натуральный прогестерон принимает участие в регуляции сна, обладая мягким седативным действием. Поэтому в тех случаях, когда показана терапия гестагенами, у беременных с повышенной раздражительностью и нарушениями сна он может быть ЛС выбора.

Терапия гонадотропинами

Для нормального протекания беременности при низком уровне ХГ, гипоплазии хориона целесообразно вводить поддерживающие дозы экзогенного хорионического гонадотропина, т.к. он не только влияет на яичники, стимулируя продукцию половых гормонов, но и обладает прямым действием на эндометрий, повышая его рецептивность и способствуя децидуализации:

Хорионический гонадотропин в/м 1000—5000 МЕ 2—3 р/нед, до 16-й нед беременности.

Гиперандрогения

Гиперандрогения представляет собой патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма гормонов. Выделяют надпочечниковую, яичниковую и смешанную формы гиперандрогении.

Надпочечниковая гиперандрогения — это ведущий фактор невынашивания у 30% женщин с гиперандрогенией. Диагноз, помимо видимых проявлений маскулинизации, устанавливается на основании повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона (дефицит 21-гидроксилазы) и ДГЭА-С (дефицит 3β-ол-дегидрогеназы) в крови.

При повышенном уровне 17-гидроксипрогестерона назначают дексаметазон. Доза подбирается индивидуально под контролем 17-кетостероидов в моче и зависит от степени тяжести гиперандрогении:

Дексаметазон внутрь после ужина 0,125—0,5 мг/сут 1 р/сут, до конца беременности.

При адрено-генитальном синдроме с нормальным уровнем 17-гидроксипрогестерона и повышенном уровне ДГЭА-С терапию дексаметазоном можно проводить только до 16-й недели беременности (считая с овуляции):

Дексаметазон внутрь после ужина 0,125—0,5 мг/сут 1 р/сут, до 16-й нед беременности.

Назначать ЛС прогестеронового ряда не следует, т.к. у таких пациенток, как правило, наблюдается гиперпрогестеронемия. Необходимо наблюдение за шейкой матки, поскольку у $^2/_3$ беременных с адрено-генитальным синдромом, в т.ч. при стертых проявлениях, наблюдается ИЦН.

Яичниковая гиперандрогения (СПКЯ) выявляется только у 12,1% женщин, об-

ращающихся по поводу невынашивания беременности.

Подготовка к беременности пациенток с СПКЯ, имеющих избыточную массу тела, начинается с выполнения рекомендаций по снижению веса с помощью рационального питания и физических упражнений.

Во вторую фазу цикла начинают прием **гестагенов**:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 2—3 цикла ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 2—3 цикла.

Затем назначают **дексаметазон**:

Дексаметазон внутрь после ужина 0,125—0,5 мг 1 р/сут, до нормализации уровня 17-кетостероидов.

При необходимости проводят стимуляцию овуляции кломифеном, хорионическим гонадотропином.

С наступлением беременности дексаметазон может быть отменен либо терапия продолжается вплоть до 16-й недели беременности в дозе не более 0,5 мг/сут:

Дексаметазон внутрь после ужина 0,125—0,5 мг/сут 1 р/сут, до 16-й нед беременности.

Дополнительно, при отсутствии индивидуальной непереносимости, назначают **гестагены**:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, до 16—20-й нед беременности ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут или интравагинально 200 мг 2—3 р/сут, до 16—20-й нед беременности.

Современные гестагены не обладают андрогенным и анаболическим эффектами, не оказывают вирилизирующего действия на плод.

Особенностью ведения беременности у пациенток со **смешанной гиперандрогенией** является прием дексаметазона до 35—36-й недели:

Дексаметазон внутрь после ужина 0,125—0,5 мг/сут 1 р/сут.

Параллельно назначают гестагены по вышеуказанным схемам. Терапия гестагенами показана при относительной гиперэстрогенемии (отношение эстрадиол/прогестерон больше 1,5). Если отношение эстрадиол/прогестерон меньше 1,5, терапию гестагенами можно не проводить. Прием гестагенов прекращают в 16 недель беременности.

Дополнительное лечение включает:

- контроль состояния шейки матки, т.к. возможно развитие ИЦН;
- профилактику плацентарной недостаточности (*см. ниже*);
- витамины.

Истмико-цервикальная недостаточность

Основной метод лечения — хирургическая коррекция ИЦН путем наложения кругового или П-образных швов на шейку матки.

Антибактериальная терапия

Дополнительно **для лечения и профилактики инфекционных осложнений** применяют антибиотики, разрешенные к применению в акушерской практике, желательно с учетом чувствительности микроорганизмов:

Амоксициллин/клавуланат внутрь 325—625 мг 3 р/сут, 7—9 сут ***или***
Ампициллин внутрь или в/м 500 мг 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Джозамицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 9—14 сут ***или***
Карбенициллин в/м 1 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефазолин в/м 1 г 3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут, 7 сут ***или***
Цефотаксим в/м 1 г 3/сут, 5—7 сут.

Энзимотерапия

Лечение антибиотиками проводят в сочетании с системной **энзимотерапией**:

Системные энзимы внутрь за 40—45 мин до еды 3—5 табл. 3 р/сут, 2—3 нед.

Терапия ЛС для местного применения

В сочетании с антибиотиками применяют **местные антисептики** для обработки влагалища и швов и **противомикробные ЛС**:

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат, 0,01% р-р, интравагинально 50—100 мл 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Водорода пероксид, 3% р-р, интравагинально 50—100 мл 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Клотримазол интравагинально 100 мг 1 р/сут, 6—10 сут ***или***
Метронидазол/миконазол интравагинально 100 мг 1 вагинальная табл. 1 р/сут, 6—10 сут ***или***
Нитрофурал, 0,02% р-р, интравагинально 50—100 мл 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон интравагинально 1 вагинальная табл. 1 р/сут, 6—10 сут ***или***
Хлоргексидин, 0,2% р-р, интравагинально 50—100 мл 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Хлорхинальдол/метронидазол интравагинально 100 мг/250 мг 1 вагинальная табл. 1 р/сут, 6—10 сут.

Иммунотерапия

Иммуноглобулины показаны **при острых вирусных инфекциях или рецидивах вирусных заболеваний**:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 2,5—5 г 1 раз в 2—3 сут, 2—3 раза ***или***
Иммуноглобулин человека нормальный (Ig G + Ig A + Ig M) в/в капельно 100—200 мл 1 раз в 2—3 сут, 2—3 раза.

Противопоказаниями к применению иммуноглобулинов являются индивидуальная непереносимость, низкий уровень иммуноглобулинов А.

К побочным эффектам иммуноглобулинов относятся познабливание, головная боль, повышение температуры. Для снятия или уменьшения побочных реакций используют антигистаминные ЛС, метамизол натрий, чай, соки.

Препараты рекомбинантных интерферонов оказывают противовирусное, иммуномодулирующее действие, усиливают действие антибиотиков:

Интерферон альфа-2b, свечи, ректально 500 000 МЕ 2 р/сут, 10 сут ***или***
Иммуноглобулин человека нормальный (Ig G + Ig A + Ig M)/интерферон альфа-2b, свечи, ректально 1 свеча 2 р/сут, 10 сут.

Используют также **аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения**:

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин, 0,005% р-р, в/м 1 мл 1 р/сут, 5—10 сут.

Дополнительное лечение включает:

- средства, снижающие сократительную деятельность матки;
- профилактику плацентарной недостаточности;
- витамины.

Привычное невынашивание аутоиммунного генеза. Антифосфолипидный синдром

Подозрение на наличие первичного антифосфолипидного синдрома (АФС) может возникнуть при таких данных анамнеза пациентки: привычное невынашивание беременности, эпизоды тромбофилических осложнений, предшествующие беременности с задержкой развития плода, раннее начало токсикоза второй половины беременности, осложнения в виде отслойки нормально расположенной плаценты, отслойка хориона.

Методом выбора в лечении тромбофилических осложнений является **плазмаферез**.

Терапия ГКС

Вопрос о целесообразности использования ГКС при лечении женщин с АФС вызывает наибольшие споры. Многие исследователи считают нецелесообразным использование ГКС из-за их побочных действий. Однако антитела, вызывающие тромбофилические нарушения (относятся к иммуноглобулинам IgG), проникают к плоду и оказывают на него тот же эффект, что и на мать. В связи с этим для снижения риска тромбофилических осложнений у плода показан прием ГКС, но дозы их меньше, чем при системных заболеваниях:

Метилпреднизолон внутрь после завтрака 4 мг 1—2 р/сут, длительно ***или***

Преднизолон внутрь после завтрака 5 мг 1—2 р/сут, длительно.

Доза и длительность терапии определяются индивидуально с учетом срока беременности, активности ВА или анти-ХГ антител и степени выраженности тромбофилических нарушений. Отменяют ГКС постепенно, при АФС — через 7—10 суток после родов под контролем гемостаза, при анти-ХГ антителах — сразу после родов.

Терапия ЛС, улучшающими реологические и коагуляционные свойства крови

При повышении агрегации тромбоцитов используют антиагреганты и/или антикоагулянты.

Из **антиагрегантных ЛС** наиболее часто и с наибольшим успехом используется ацетилсалициловая кислота:

Ацетилсалициловая кислота внутрь после еды 100 мг 1 р/сут, до 7—9 сут до планируемого родоразрешения.

В I триместре при явлениях угрозы прерывания беременности назначать ацетилсалициловую кислоту нецелесообразно, т.к. она ингибирует агрегацию тромбоцитов на 7—9 суток; поэтому в случае выкидыша возможно кровотечение. Прекращать прием ацетилсалициловой кислоты следует не позднее 7—9 суток до родоразрешения. Длительность приема определяется с учетом состояния тромбоцитарного звена гемостаза.

Дипиридамол — один из наиболее часто используемых антиагрегантов второго класса. Он подавляет активность фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы, активирует аденилатциклазу, что способствует накоплению цАМФ в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, вызывает ее расслабление и предотвращает агрегацию, адгезию тромбоцитов:

Дипиридамол внутрь 25 мг 3 р/сут, до 24 ч до планируемого родоразрешения.

Длительность лечения подбирается индивидуально с учетом выраженности нарушений тромбоцитарного звена гемостаза. Дипиридамол улучшает микроциркуляцию, усиливает ангиогенез, обладает иммуномодулирующим эффектом. Прекращать прием ЛС необходимо за 24 ч до родоразрешения. Побочные эффекты включают слабость, тошноту, снижение АД.

Возможно применение пентоксифиллина:

Пентоксифиллин в/в или внутрь 200—400 мг 2—3 р/сут, длительно.

При введении пентоксифиллина нередко отмечается головная боль.

К третьей группе антиагрегантных ЛС относятся мембраностабилизирующие ЛС, такие как декстраны:

Декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000 в/в капельно 400 мл 2—3 р/сут, 1 раз в 2 сут.

Их назначение часто сочетается с применением гепарина. Нередки побочные явления: головная боль, познабливание.

К **антикоагулянтам**, которые можно использовать в акушерской практике, относятся гепарин натрий и низкомолекулярные гепарины. Длительность лечения и дозы определяются индивидуально с учетом тяжести АФС, синдрома анти-ХГ и выраженности тромбофилических нарушений:

Гепарин в/в капельно 5000—15 000 ЕД в 0,9% р-ре хлорида натрия или п/к 5000 ЕД 2—3 р/сут, длительно.

При лечении гепарином необходим контроль уровня тромбоцитов и уровня AT III. При снижении этих показателей возможно развитие гепарин-индуцированных тромбозов.

ЛС выбора при лечении тромбофилических нарушений являются низкомолекулярные гепарины:

Далтепарин натрий п/к 2500—5000 ЕД 1 р/сут (в I триместре) или 2 р/сут (во II и III триместрах), длительно ***или***
Надропарин кальций п/к 0,3 мл 1 р/сут (в I триместре) или 0,3 мл 2 р/сут (во II и III триместрах), длительно ***или***
Эноксапарин натрий п/к 0,3—0,6 мл 1 р/сут, длительно.

Длительность лечения низкомолекулярными гепаринами подбирается индивидуально под контролем гемостазиограммы.

Иммунотерапия

По показаниям могут применяться препараты иммуноглобулинов:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 400 мкг/кг 1 раз в 4 нед, до окончания беременности.

Дополнительное лечение включает:

- профилактику плацентарной недостаточности;
- профилактику активации вирусной инфекции.

Привычное невынашивание беременности инфекционного генеза

При обострении хронической вирусной инфекции проводят комплексное лечение.

Иммунотерапия

Назначают **иммуноглобулины** в сочетании с **системными энзимами** и **интерферонами**:

Иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 2,5—5 г 1 раз в 2—3 сут, 2—3 раза ***или***
Иммуноглобулин человека нормальный (Ig G + Ig A + Ig M) в/в капельно 100—200 мл 1 раз в 2—3 сут, 2—3 раза

\+

Системные энзимы внутрь за 40—45 мин до еды 3 табл. 3 р/сут, 2 нед

±

Интерферон альфа-2b, свечи, ректально 500 000 МЕ 2 р/сут, 10 сут ***или***
Иммуноглобулин человека нормальный (Ig G + Ig A + Ig M)/интерферон альфа-2b, свечи, ректально 1 свеча 2 р/сут, 10 сут.

Можно также использовать **аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения**:

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин, 0,005% р-р, в/м 1 мл 1 р/сут, 5—10 сут.

Метаболическая терапия и витаминотерапия

Назначают комплексы **метаболической терапии** курсами по 5 дней с перерывами в 10 дней.

I комплекс (5—6 суток с 8—9-го по 13—14-й день менструального цикла):

Бенфотиамин внутрь 0,01 г 3 р/сут, 5—6 сут ***или***
Кокарбоксилаза в/м 100 мг 1 р/сут, 5—6 сут

\+

Рибофлавин внутрь 10 мг 1 р/сут или в/м 1 мл 1% р-ра 1 р/сут, 5—6 сут

\+

Кальция пантотенат внутрь 0,1 г 3 р/сут, 5—6 сут

\+

Липоевая кислота внутрь 0,025 г 3 р/сут, 5—6 сут

\+

Витамин E внутрь 0,1 г 3 р/сут, 5—6 сут.

II комплекс (с 15-го по 22-й день менструального цикла):

Инозин внутрь 200 мг 3 р/сут, 8 сут

\+

Пиридоксин внутрь 0,01 г 3 р/сут, 8 сут

\+

Фолиевая кислота внутрь 0,01 г 3 р/сут, 8 сут

\+

Сложный органический препарат фосфора (смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот) внутрь 0,25 г 3 р/сут, 8 сут

\+

Оротовая кислота, калиевая соль внутрь до еды 0,5 г 3 р/сут, 8 сут

\+

Витамин E внутрь 0,1 г 3 р/сут, 8 сут.

Привычное невынашивание беременности при пороках развития матки

При гипоплазии матки и/или хориона в сочетании с гестагенными ЛС может быть назначен 17-β-эстрадиол:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, до 16—20-й нед беременности ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, до 16—20-й нед беременности

\+

+

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, до 9—10-й нед беременности.

При миомах матки, эндометриозе, пороках развития матки, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите, при гипоплазии хориона в I триместре также назначается терапия гестагенами.

Профилактика плацентарной недостаточности

Профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с привычной потерей плода в анамнезе должна начинаться до беременности путем выявления причин невынашивания, оценки состояния репродуктивной системы супругов и рациональной подготовки с учетом выявленных нарушений.

Профилактика плацентарной недостаточности **в I триместре** помимо лечения основной патологии, обусловливающей невынашивание, включает:

Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят в/в капельно 5 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 р/сут, 5—10 сут или внутрь 200 мг 3 р/сут, 30 сут

+

Троксерутин внутрь 1 табл. 3 р/сут, 30 сут

+

Артишока листьев экстракт 1 табл. 3 р/сут, 30 сут

+

Поливитамины внутрь 1 табл. 1 р/сут, 30 сут.

Назначают также комплексы **метаболической терапии** курсами по 5 дней с перерывами в 10 дней.

При артериальной гипотонии показано назначение комбинированного ЛС, содержащего янтарную и лимонную кислоты, которое повышает АД в среднем на 10 мм рт. ст.:

Янтарная кислота/лимонная кислота 1 табл. 2 р/сут (утром и днем), 10 сут с перерывом 10 сут.

Во II и III триместрах беременности помимо лечения основных причин невынашивания может быть рекомендована терапия в чередующем режиме:

Депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят в/в капельно 5 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в 2 сут, 5 сут

+

Гексобендин/этамиван/этофиллин в/в капельно 2 мл в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида 1 раз в 2 сут, 5 сут.

Для лечения гипотрофии плода применяются:

Р-ры аминокислот в/в капельно 500 мл, 1 р/сут, 5—10 сут.

При недостаточной эффективности терапии плацентарной недостаточности может быть рекомендован **плазмаферез**. При проведении плазмафереза используются коллоидные растворы — гидроксиэтилкрахмал; декстран, средняя молекулярная масса 30 000—40 000; альбумин; поливидон/натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид/магния хлорид/натрия гидрокарбонат и др.



Виферон — базисный препарат иммунокорригирующей терапии в акушерстве

Нарушение функционирования системы интерферона (ИФН) у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ), значительная частота перинатальных осложнений, в т.ч. внутриутробной инфекции (ВУИ), ассоциированных с нарушением интерфероногенеза, недостаточная эффективность традиционных методов лечения вирусных и смешанных инфекций являются несомненным основанием для разработки вопросов интерферонотерапии в акушерстве.

Современная концепция применения препаратов ИФН содержит следующие положения. С иммунобиологической точки зрения препараты ИФН рассматриваются прежде всего как иммуномодуляторы, влияющие на процессы дифференцировки, рекрутирования, функциональную активность эффекторных клеток иммунной системы, а также эффективность иммунного распознавания антигена и усиление фагоцитарной и цитолитической функций.

Разовые дозы ИФН при инфекционных заболеваниях определяются спецификой патологического процесса и должны быть достаточными для проявления иммуностимулирующего и корригирующего влияния ИФН. Чтобы исключить развитие явлений рефрактерности эффекторных клеток к действию ИФН, системное введение препарата должно быть прерывистым.

Препаратом выбора для проведения интерферонокорригирующей терапии у беременных явился генно-инженерный α-2В интерферон — **Виферон**, ассоциированный с антиоксидантами — аскорбиновой кислотой и токоферола ацетатом. Исследование фармакокинетики препарата Виферон по изменению концентрации сывороточного ИФН, а также анализ почасового изменения способности лейкоцитов к продукции α- и γ-ИФН позволило выявить дополнительный эффект-активацию эндогенной системы интерферона и подтвердить целесообразность назначения препарата Виферон 2 раза в сутки с 12-часовым промежутком. Беременным с гестозом с целью исключения передозировки препарата с учетом значительной концентрации сывороточного ИФН и кратковременной активацией γ-функции системы ИФН Виферон-1 и Виферон-2 следует назначать 1 раз в сутки.

Изучение фенотипической характеристики лимфоцитов в процессе виферонотерапии позволило выявить дозозависимость эффектов Виферона. Так, 5-дневный курс характеризовался нормализацией иммунорегуляторного индекса, 10-дневный курс — снижением относительного содержания В-лимфоцитов, 15-дневный курс — увеличением относительного содержания натуральных киллеров, а в конце беременности — ростом Т-цитотоксических лимфоцитов (%). Таким образом, 15-дневный курс Виферона может быть рекомендован только при индивидуальной иммунокоррекции. При исследовании продукции иммуноглобулинов основных классов на фоне использования Виферона-1 (по 1 свече 2 раза в сутки 5 дней, 2 курса с 5-дневным промежутком) отмечено увеличение IgG при исходно сниженном уровне (с 7,9 до 11,5 г/л), что сопровождалось положительной динамикой продукции эмбриотропных антител. При повышенном уровне IgG, высоких концентрациях антифосфолипидных антител назначение Виферона-2 (по 1 свече 2 раза в день 10 дней) приводило к снижению указанных показателей, увеличились показатели фагоцитарной активности лейкоцитов, включая индекс завершенности

фагоцитоза, осуществлялся полноценный интерферонкорригирующий, противовирусный эффект.

Динамическое исследование гормонов фетоплацентарного комплекса, УЗИ с использованием допплеролметрии, клинические наблюдения в течение 12 лет свидетельствуют о безопасности виферонотерапии у беременных. Выявленная дозозависимость эффектов позволяет программировать эффект лечения.

Использование виферонотерапии в комплексе лечебно-профилактических мероприятий (более 1500 наблюдений) позволяет уменьшить частоту осложнений беременности в два раза, в т.ч. угрозы прерывания беременности — на 30%, гестозов — на 21%, многоводия — почти в три раза (с 38,5 до 13,5%), маловодия — также почти в три раза (с 19,2 до 6,7%), гемодинамических нарушений в системе плодово-плацентарного кровообращения — с 30,8 до 9,2%, изменений плодового кровотока — с 22 до 4,5%. Общая частота задержки внутриутробного развития плода на фоне использования патогенетически обоснованной методики использования препарата снижена с 25,2 до 13,3%, при этом ЗВУР плода II—III степени встречается на 20% реже.

Перинатальная смертность за последние 5 лет снижена с 11,2 до 4,3%, сокращена доля внутриутробных инфекций в структуре причин перинатальной смертности преимущественно за счет врожденных пневмоний, частота которых уменьшена с 10 до 3%.



Дюфастон в решении проблем бесплодия и невынашивания беременности

Проблема бесплодия в настоящее время относится к числу самых актуальных проблем в мире. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков у различных этнических групп составляет 3—23% и имеет тенденцию к увеличению [1]. В России она достигает 15—20%. До 40% случаев бесплодия обусловлены эндокринными нарушениями у женщин. Эндокринные нарушения часто приводят к невынашиванию беременности, в т.ч. привычным выкидышам, и преждевременным родам. Последние, в свою очередь, являются основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных. Они обусловливают 75—95% всех неонатальных смертей, не связанных с врожденными уродствами, а у 10—15% выживших новорожденных приводят к существенным осложнениям. Таким образом, выявление и лечение эндокринных нарушений, приводящих к неблагоприятным исходам беременности, имеет важное медицинское и социальное значение.

Частота эндокринного бесплодия, по данным различных авторов, колеблется от 4 до 40%. Широко распространенной патологией (18—25%) является невынашивание беременности, причем не менее чем в 40% случаев ее причиной является недостаточное образование прогестерона желтым телом. О значении прогестерона в сохранении беременности свидетельствует и тот факт, что риск ее самопроизвольного прерывания значительно уменьшается в период, когда начинает преобладать «плацентарный» синтез гормона: с 25% на 5—6-й неделе до 2% после 14 недель гестации [2]. Важными причинами нарушения фертильности и привычного выкидыша являются хронический воспалительный процесс в полости матки, сопровождающийся повышением уровня иммунокомпетентных клеток и нарушением баланса регуляторных и провоспалительных цитокинов, и эндометриоз. Прогестерон, по-видимому, принимает участие и в регуляции этих процессов.

Гипофункция желтого тела или НЛФ, сопровождающаяся недостаточностью прогестерона, клинически проявляется бесплодием, угрозой невынашивания беременности, предменструальным синдромом, мастопатией или циклической мастодинией, гиперпластическими процессами и другой патологией. Таким образом, терапия прогестероном показана при многих гинекологических заболеваниях.

Эндогенный прогестерон оказывает разнообразные эффекты, однако главным из них является ежемесячная подготовка половых органов женщины к беременности. Он вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия и его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов. Прогестерон усиливает пролиферацию и секреторную активность желез эндометрия, вызывая увеличение в секрете концентрации липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона. Он является предшественником стероидных гормонов плода (эстрогенов, андрогенов и некоторых гормонов коры надпочечников).

В период беременности прогестерон играет крайне важную роль в угнетении опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения плода. Доказано, что под его влиянием иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF). Этот фактор увеличивает продукцию ре-

гуляторных цитокинов и, напротив, блокирует продукцию провоспалительных цитокинов.

Необходимость применения прогестерона для поддержки второй фазы менструального цикла при лечении угрожающего невынашивания беременности, а также при контролируемой овариальной гиперстимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не вызывает сомнения. Показан положительный эффект прогестерона при лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников или повышенной секрецией ЛГ, и при подготовке к беременности женщин с привычным невынашиванием.

В настоящее время большая часть применяемых в клинической практике лекарственных средств с прогестеронoподобным действием являются производными 19-нортестостерона (норэтистерон, норэтинодрел, левоноргестрел и др.). Препараты данной группы способны вызывать выраженные антигонадотропные и метаболические эффекты. Для них характерно наличие андрогенного действия, приводящего к маскулинизации плода женского пола, нарушениям функций печени и липидного профиля крови. По данным экспериментальных и клинических исследований, производные 19-нортестостерона являются потенциально тератогенными, в связи с чем их применение в период беременности противопоказано... Препараты другой группы (ципротерона ацетат, МПА, мегестрол ацетат и др.) являются структурными производными прогестерона, однако их клинические характеристики очень различны и обладают различными клиническими влияниями (так, ципротерона ацетат обладает антиандрогенным эффектом, МПА — глюкокортикоидным остаточным влиянием), что исключает их применение во время беременности.

Исключение составляет дидрогестерон **(Дюфастон)**, являющийся ретро-изомером натурального женского прогестерона растительного происхождения.

Молекулярная структура дидрогестерона почти идентична структуре природного прогестерона. Пространственные структурные отличия обусловливают повышение биодоступности дидрогестерона по сравнению с природным прогестероном при приеме внутрь и отсутствие метаболитов с андрогенной или эстрогенной активностью. По гестагенной активности дидрогестерон в 10—30 раз превышает пероральный естественный прогестерон. Благодаря селективному влиянию на прогестероновые рецепторы он обеспечивает полную секреторную активность эндометрия, но в отличие от естественного гормона не обладает антиандрогенной активностью. Дидрогестерон также не влияет на активность гипофизарно-надпочечниковой системы и не вызывает атрофию надпочечников.

Препарат безопасен как для плода, так и для матери. В отличие от ряда других гестагенов, он не вызывает маскулинизацию половых органов плода женского пола и феминизацию половых органов плода мужского пола, не оказывает эстрогенного действия на влагалище и матку матери и плода женского пола, не приводит к прибавке массы тела, снижению либидо, огрубению голоса, появлению акне и гирсутизма у женщин, существенно не влияет на свертываемость крови, толерантность к глюкозе и липидный профиль крови. Он также не вызывает сонливости и хорошо переносится женщинами.

Безопасность Дюфастона доказана не только в клинических исследованиях, но и в реальной медицинской практике, где он широко применяется уже на протяжении 40 лет. Препарат зарегистрирован в 90 странах мира и в настоящее время является одним из наиболее часто назначаемых гестагенов в Европе, включая Россию [3]. С момента его появления на международном фармацевтическом рынке в начале 1960-х гг. его получили более 28 млн женщин, а более 7 млн человек подверглись воздействию дидрогестерона внутриутробно. При этом случаев тератогенного действия, связанных с применением препарата, не зарегистрировано [4].

К достоинствам дидрогестерона относится и отсутствие в терапевтических дозах подавляющего действия на овуляцию. При применении препарата у женщин с эндометриозом и бесплодием наблюдались многочисленные случаи зачатия в период лечения.

Предложенный исходно для лечения менструальных расстройств и коррекции гормональных нарушений (НЛФ, гиперандрогения и др.) дидрогестерон впоследствии зарекомендовал себя эффективным средством при угрозе прерывания беременности на ранних сроках, контролируемой овариальной гиперстимуляции в программах ЭКО и для подготовки к беременности женщин с привычным невынашиванием. Он также является важным компонентом терапии бесплодия, связанного с поликистозом яичников или повышенной секрецией ЛГ.

Эффективность дидрогестерона по данным показаниям показана в зарубежных и отечественных исследованиях, включая двойные слепые рандомизированные контролируемые клинические испытания. В последние годы доказано наличие у препарата иммунокорригирующего действия. Установлено, что Дюфастон модулирует иммунный ответ беременной женщины и предотвращает отторжение плода путем стимуляции прогестероновых рецепторов, приводящей к индукции PIBF [5]. С этим механизмом связывают высокую эффективность препарата в терапии угрозы прерывания беременности и профилактике плацентарной недостаточности. Для лечения угрозы прерывания беременности дидрогестерон успешно применяется в широкой медицинской практике на протяжении нескольких десятилетий. По результатам российского исследования его использование в составе комплексной терапии при угрозе прерывания беременности позволяет в два раза снизить частоту преждевременных родов (10,4% против 20,0%) [6]. Дидрогестерон является одним из оптимальных средств для лечения бесплодия у женщин с недостаточностью желтого тела [7], т.к. не оказывает неблагоприятного влияния на секреторно-трансформированный эндометрий, не изменяет динамику базальной температуры, не подавляет эффекты гонадотропина и овуляции, не влияет на секрецию гормонов в желтом теле. Лечение проводят в течение не менее 6 последовательных циклов, а при наступлении зачатия продолжают в первые месяцы беременности.

С целью профилактики привычных спонтанных абортов, вызванных недостатком эндогенного прогестерона, дидрогестерон рекомендуют принимать по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в 11—25-й дни цикла до наступления зачатия, а затем непрерывно. Дозу можно постепенно снижать после 20-й недели беременности.

Своевременная коррекция с помощью дидрогестерона прогестерондефицитных состояний в течение гестации позволяет предупреждать задержку внутриутробного развития плода, улучшать постнатальную адаптацию и снижать частоту возникновения гипоксически-ишемических нарушений центральной нервной системы у новорожденных [6].

При применении в программах ЭКО дидрогестерон увеличивает степень имплантации и коэффициент рождаемости на единицу перенесенных эмбрионов, превосходя по этому показателю практически все известные лекарственные средства, и поэтому входит в стандартные протоколы ЭКО большинства стран [8]. Использование дидрогестерона позволяет поддерживать многоплодную беременность, а также беременность при первичной гипофункции гипофиза, что свидетельствует о высокой степени надежности создаваемого им гормонального фона [9, 10].

Отечественный фармакоэкономический анализ, основанный на результатах клинических исследований Дюфастона, позволил прийти к следующим заключениям [3]:

- Дюфастон демонстрирует клинико-экономические преимущества перед другими средствами гормональной терапии при лечении многих заболеваний репродуктивной сферы у женщин;

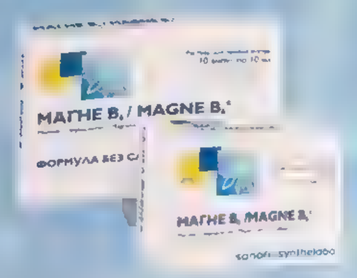
- применение Дюфастона экономически оправдано при лечении угрожающего выкидыша, в т.ч. и при привычной потере беременности;
- выявлены существенные экономические преимущества Дюфастона при реализации программы ЭКО по сравнению с другими препаратами прогестерона. При применении Дюфастона в программах ЭКО на 1 вложенный рубль можно получить до 4 рублей экономического эффекта;
- существенны экономические преимущества Дюфастона при дисменорее перед рядом НПВС, применяющихся с целью уменьшения болевого синдрома, а также перед рядом гормональных средств, используемых для лечения эндометриоза.

Литература

1. *Сметник В.П., Тумилович Н.М. Неоперативная гинекология. М.: Медицина, 1999; 7—69.*
2. *Саидова Р.А., Семенова Ю.И. Клинические аспекты применения Утрожестана при лечении эндокринных форм невынашиания беременности.*
3. *Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Айламазян Э.К. Клинико-экономическая оценка дидрогестерона для лечения акушерско-гинекологической патологии. Гинекология, № 4, 2002.*
4. *Genazzani A.R., Szekeres-Bartho J., El-Zibdeh M.Y. Поддержание успешной беременности: роль препарата Дюфастон. Международный бюллетень: Акушерство и гинекология, № 1, 2003*
5. *Kalinka J., Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. Am. J. Reprod Immunol. 2005 Apr; 53 (4): 166—171.*
6. *Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Пепеляева Н.А., Винокурова Е.А. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности. Проблемы репродукции, №2, 2004.*
7. *Ссылка 75 из инструкции.*
8. *Fujii S., Sato S., Fukui A., et al. Continuous administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist during the luteal phase in IVF. Hum. Reprod. 2001; 16 (8): 1671—1675.*
9. *Fujii S., Fukui A., Yamaguchi E., et al. Reducing multiple pregnancies by restricting the number of embryos transferred to two at the first embryo transfer attempt. Hum. Reprod. 1998; 13 (12): 3550—3554.*
10. *Suganuma N., Furuhashi M., Ando T., et al. Successful pregnancy and delivery after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with primary hypopituitarism. Fertil. Steril. 2000; 73 (5): 1057—1058.*



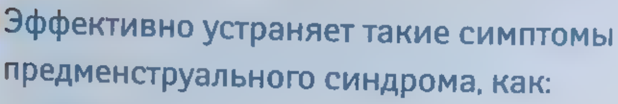
Магний – женский минерал №1



Магне-B$_6$® при состоянии дефицита магния в акушерстве и гинекологии

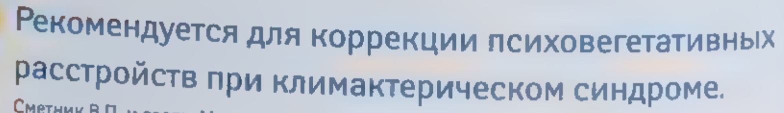
При привычном невынашивании беременности:
- способствует нормализации тонуса матки
- снижает чувство тревоги и беспокойства

Сидельникова В.М. Применение Магне-B$_6$ в клинике невынашивания беременности, Акушерство и гинекология, 2002, 6



Эффективно устраняет такие симптомы предменструального синдрома, как:
- раздражительность
- нервозность
- повышенная утомляемость

Прилепская В.М. и соавт., Роль магния в развитии предменструального синдрома, г. Москва, 2003



Рекомендуется для коррекции психовегетативных расстройств при климактерическом синдроме.

Сметник В.П. и соавт., Магне-B$_6$ в коррекции психовегетативных расстройств у женщин в постменопаузе, Фарматека, 2004, 15





107045, Москва, Последний пер., д. 23, стр. 3 – Тел.: (095) 721 14 00 – Факс: (095) 721 14 11
101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1 – Тел.: (095) 926 57 03/11/24/35 – Факс: (095) 926 57 10/34



Восполнение дефицита магния в терапии пациенток с невынашиванием беременности[1]

Проблема невынашивания беременности продолжает оставаться актуальной, а в свете широкого применения вспомогательных репродуктивных технологий представляет все больший клинический интерес. Повреждающее воздействие неблагоприятных патогенетических факторов на трофобласт часто реализуется через нарушение атромбогенности эндотелия, спазм спиральных артерий, микротромбоз, что ведет к ограничению роста и инвазии, нарушению газообмена, снижению гормонопродуцирующей функции плаценты. В этих условиях сопутствующее повышение тонуса матки создает дополнительные препятствия для полноценного развития плодного яйца, вызывает болевой синдром, что также сопряжено с формированием стрессового состояния у беременной. Изменения психо-эмоциональной сферы, особенно выраженные у женщин с привычной потерей плода, проявляются состоянием внутренней напряженности, тревоги, снижением настроения, формированием психологического дискомфорта, что в совокупности с наличием болевого синдрома создает «порочный» круг. Отсутствие корригирующей терапии психовегетативных нарушений в комплексе лечебных мероприятий объясняет недостаточную эффективность медикаментозного лечения пациенток с привычным невынашиванием беременности.

В акушерской практике препараты магния получили достаточное распространение в связи со спазмолитическим, седативным, слабым антиагрегантным и стимулирующим моторику кишечника действием. Однако с появлением пероральной формы препарата, удобной в применении, приемлемой в том числе и для длительного приема, лечение магнием приобрело широкие перспективы.

Магний — незаменимый кофактор более чем 300 энзиматических реакций. Являясь универсальными регуляторами многих физиологических и биохимических процессов в организме, магнийзависимые ферментные системы принимают участие в синтезе ДНК, нейротрансмиттеров, в работе аденилатциклазной системы, а также в клеточном энергетическом обмене (биосинтезе АТФ). При участии магния происходит образование паратгормона. Ионы магния принимают непосредственное участие в процессах мембранного транспорта, требующего энергетических затрат.

Другим важным моментом является блокирование медленных кальциевых каналов на мембранах клеток, что создает и поддерживает в клетке потенциал покоя [6]. Подобный механизм создает условия для спазмолитического и даже противосудорожного (в больших дозах) действия магния [7, 8].

Антитромботический эффект магния реализуется за счет активации синтеза простациклина, подавления тромбоксана A_2, стабилизации фибринолиза, а также угнетения выброса катехоламинов из депо. Как следствие описанных изменений улучшается перфузия тканей, в т.ч. и формирующейся плаценты.

Среди эффектов препаратов магния во время беременности описаны:

- снижение тонуса матки (расслабление клеток) [1, 4];
- вазодилатация, улучшение кровотока в сосудах плаценты;
- снижение агрегации тромбоцитов;

[1] Авторы: Сидельникова В.М., профессор, Тетруашвили Н.К., к.м.н. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.

- регуляция функции кишечника;
- адекватное функционирование центральной и периферической нервной системы, регуляция сосудистого тонуса [2];
- повышение устойчивости тканей плода к гипоксии [3, 5];
- снижение риска кровоизлияний в мозговую ткань у ребенка (энергетическая поддержка клеток).

Ежедневная потребность в магнии для женщин составляет 300 мг, во время беременности этот показатель возрастает до 450 мг/сут. Дефицит магния во время беременности может возникать вследствие нескольких причин.

Один из факторов — недостаточное поступление с пищей вследствие несбалансированного питания (рафинированная пища, газированные напитки, легкоусвояемые углеводы, мягкая вода). Кроме того, возможны нарушения всасывания магния при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Повышенное выведение ионов магния из организма, также приводящее к дефициту магния, встречается при систематическом употреблении слабительных и диуретиков, а также при почечной патологии. Группу риска составляют также женщины с экстрагенитальной патологией — диабетом, гипертиреозом, гипопаратиреозом, заболеваниями сердца, гипертонической болезнью. Женщинам с подобными заболеваниями целесообразно профилактическое назначение препаратов магния для предотвращения магниевого дефицита.

Дефицит магния сопровождается различными клиническими симптомами: со стороны нервной системы — депрессия, раздражительность, тревожность, бессонница, головные боли, атаксия, общая слабость; со стороны сердечно-сосудистой системы — боли в области сердца, наклонность к гипертензии, тахикардии, аритмии, экстрасистолии; нарушения со стороны системы пищеварения — дисфагия, спастические боли в кишечнике, запоры.

Кроме того, возможны судороги, мышечная слабость, тремор, подергивания мышц [7]. У беременных женщин одним из симптомов дефицита магния является повышенный тонус матки, отмечен более высокий риск развития нефропатии.

По нашему мнению, необходимо использовать препараты магния у следующих групп пациенток:

- у пациенток с угрозой прерывания данной беременности;
- при дефиците магния, проявляющемся клинически;
- при наличии в анамнезе невынашивания беременности, нефропатии;
- при многоплодной беременности, анатомических аномалиях матки;
- у женщин с экстрагенитальной патологией — гипертонической болезнью, заболеваниями сердца, гипертиреозом, сахарным диабетом, гипопаратиреозом, почечной патологией, синдромами мальабсорбции, спастическими запорами.

В клинике профилактики и терапии невынашивания беременности НЦ АГ и П РАМН препарат **Магне В6** применяется как базисная терапия с 1995 г. вне зависимости от патогенетических механизмов привычного невынашивания беременности. Магне В6 содержит органическую соль — магния лактат (таблетки 48 мг Mg вместе с витамином B_6 — 5 мг), магния лактат и магния пидолат (ампулы 100 мг Mg вместе с витамином B_6 — 10 мг). Мы использовали суточную дозу препарата — 4 таблетки в день (по 2 таблетки 2 раза в день либо 1 таблетка утром, 1 таблетка днем и 2 таблетки на ночь). Возможно применение препарата с ранних сроков беременности, особенно у пациенток с выраженным болевым синдромом и высоким уровнем тревожности.

Под наблюдением находилось 200 пациенток с привычным невынашиванием беременности различного генеза. Средний возраст пациенток составил 31 ± 1,7 года. В анамнезе от 2 до 12 самопроизвольных прерываний беременности, в среднем 3,4 на пациентку. Лишь у 5,9% женщин в анамнезе были своевременные роды, и только у 2,7% из них были живые дети. Гиперандрогения как ведущий фактор невынашивания выявлена у 27% женщин,

антифосфолипидный синдром и сенсибилизация к ХГЧ — у 42%, истмико-цервикальная недостаточность — у 32%, совместимость по системе HLA — у 5,9%, особенности кариотипа супругов — в 7% случаев. Методом подбора пар из архивного материала отделения за 1994 год выбраны 200 пациенток с аналогичными данными по возрасту, паритету, причинам и срокам прерывания беременности. Проводился сравнительный анализ включения в комплексную терапию препарата Магне В6.

В результате обобщения опыта по применению препарата Магне В6 в составе терапии получены следующие результаты:

- у 65% — быстрая нормализация тонуса матки;
- у 85% женщин — нормализация сна, снижение тревоги, беспокойства;
- уменьшение сроков пребывания в стационаре с 14,5 до 9,1 койко-дня;
- снижение частоты гипотрофии плода на 10%;
- у пациенток не отмечено тяжелой нефропатии;
- нормализация работы кишечника у всех женщин.

Побочный эффект в виде диареи наблюдался у 1% женщин.

Кроме того, применение препарата Магне В6 позволило у многих пациенток сократить дозы и длительность использования бета-миметических средств, свести к минимуму тахикардию как побочный эффект от токолитической терапии. Процент вынашивания беременностей составил 97,1%.

Таким образом, Магне В6 является эффективным средством лечения угрозы прерывания беременности наряду с этиопатогенетическими методами у женщин с привычным невынашиванием. Препарат обеспечивает оптимальный уровень клеточного метаболизма, адекватно расслабляет мускулатуру матки, действует как мягкий транквилизатор. Магне В6 может быть рекомендован для широкого применения в стационарных и амбулаторных условиях как самостоятельное средство, а также как препарат, потенцирующий другие методы лечения у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Литература

1. *Arikan G., Panzitt T., Gaucer F., et al. Oral magnesium supplementation and the prevention of preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997; 176: 45.*
2. *Begum R., Begum A., Bullough C.H., Johanson R.B. Reducing maternal mortality from eclampsia, using magnesium sulphate. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000; 92 (2): 223—224.*
3. *Berger R., Garnier Y. Perinatal brain injury. J. Perinat. Med. 2000; 28 (4): 261—285.*
4. *Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 4: CD001060.*
5. *Elimian A., Verma R., Ogburn P., et al. Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2002; 12 (2): 118—122.*
6. *Phillippe M. Cellular mechanisms underlying magnesium sulfate inhibition of phasic myometrial contractions. Biochem Biophys. Res. Commun. 1998; 252 (2): 502—507.*
7. *Raman N.V., Rao C.A. Magnesium sulfate as an anticonvulsant in eclampsia. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1995; 49 (3): 289—298.*
8. *Witlin A.G., Sibai B.M. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstet. Gynecol. 1998; 92 (5): 883—889.*
9. *Сидельникова В.М., Тетруашвили Н.К. Восполнение дефицита магния в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности. Трудный пациент, 2005; 2: 20—23.*



Применение Утрожестана при невынашивании беременности и бесплодии

Невынашивание беременности, безусловно, является одной из главных проблем современного акушерства. Ее частота в популяции колеблется от 10 до 20—25%, а в группе беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) достигает 30%, причем половина всех случаев приходится на срок до 12 недель гестации [1]. Не менее 15% всех подтвержденных беременностей завершаются спонтанным абортом. По крайней мере, один спонтанный аборт возникает у каждой четвертой беременной. Привычным невынашиванием беременности страдают около 1% женщин. Риск невынашивания беременности после трех повторных самопроизвольных выкидышей достигает 55%. Больные с привычным невынашиванием представляют собой группу риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, гипотрофии и хронической внутриутробной гипоксии плода. В то же время клинический опыт показывает, что при предварительном обследовании, своевременно проведенном адекватном лечении и тщательном мониторинге гестационного процесса у женщин с привычным невынашиванием в 98% случаев рождаются доношенные жизнеспособные дети [2].

Наиболее частая причина самопроизвольного прерывания беременности, особенно в I триместре, — нарушения гормонального фона. В основе привычной потери беременности могут лежать разнообразные факторы, однако при обследовании вне беременности у 85% женщин с этой патологией выявляют наличие неполноценной лютеиновой фазы (НЛФ) [3]. В 64—89% случаях основным патогенетическим механизмом невынашивания беременности является недостаточность прогестерона [4].

Прогестерон играет очень важную роль в организме женщины. Еще до наступления беременности он вызывает децидуальную трансформацию эндометрия, подготавливая его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, а в период гестации способствует росту и васкуляризации миометрия, снижает возбудимость матки, подавляет тканевые иммунологические реакции и пр.

В настоящее время накоплено достаточно много данных, свидетельствующих о том, что прогестерон имеет большое значение в нормализации иммунного ответа на ранних стадиях беременности. В присутствии достаточного количества прогестерона активируемые лимфоциты вырабатывают прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), оказывающий антиабортивное действие. При низком содержании прогестерона продукция ПИБФ снижается. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокин-активированных киллеров и Т-хелперов I типа, что приводит к образованию преимущественно провоспалительных цитокинов. Последние не только оказывают прямое эмбриотоксическое действие, но и ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов способствует активации протромбиназы, что приводит к тромбозам, инфарктам трофобласта и его отслойке и в конечном итоге — выкидышу в I триместре. В случае сохранения беременности формируется первичная плацентарная недостаточность.

Значение, которое имеет прогестерон в патогенезе невынашивания беременности, обусловливает и его место в терапии данной патологии — лечение угрожающего аборта в I—II триместрах должно быть направлено прежде всего на восполнение недостатка прогестерона.

Терапия антигистаминными ЛС

С целью снижения риска развития аллергических реакций на противомикробные ЛС, а также более быстрого устранения клинических проявлений заболевания (зуда, отечности и т.д.) используют антигистаминные ЛС:

Клемастин внутрь 0,5 мг 2 р/сут, 8—10 сут (детям старше 6 лет) ***или***
Лоратадин внутрь 5 мг или 5 мл сиропа 1 р/сут (детям в возрасте 2—12 лет) или 10 мг 1 р/сут (детям старше 12 лет), 8—10 сут
или
Фексофенадин внутрь 30 мг 2 р/сут (детям 6—11 лет) или 120 мг 1 р/сут (детям старше 12 лет), 8—10 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь 6,25 мг 3 р/сут (детям до 12 мес), или 8,33 мг 3 р/сут (детям 1—6 лет), или 12,5 мг 3 р/сут (детям 7—14 лет), 6—10 сут.

Иммуномодулирующая терапия, витаминотерапия

Показания к иммуномодулирующей терапии:

- наличие множественных очагов хронического воспаления;
- частые обострения хронических очагов воспаления;
- вялое или латентное течение хронических воспалительных заболеваний;
- частые острые респираторные вирусные инфекции (более 3—4 р/год);
- субфебрилитет;
- отсутствие клинического эффекта от проведения адекватной стандартной терапии.

Как правило, **с целью иммунокоррекции у детей** применяют ЛС интерферонов:

Интерферон альфа-2b во влагалище 150 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут, 2—3 курса с интервалом 5 сут.

Возможно также использование растительных ЛС с адаптогенным, иммуномодулирующим, общетонизирующим действием и витаминов:

Женьшеня экстракт внутрь 15—20 капель 1 р/сут, 20—30 сут
или
Лимонника плод, настойка, внутрь 15—20 капель 1 р/сут, 20—30 сут
или
Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—20 капель 1 р/сут, 15—20 сут

\+

Поливитамины внутрь 1 табл./капсула 1 р/сут, 30 сут.

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища

После окончания курса антибактериальной терапии показано применение ЛС, восстанавливающих нормофлору влагалища:

Бифидобактерии бифидум внутрь 10 доз/сут, 10—15 сут (у девочек допубертатного возраста) ***или***
Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 10—12 сут (у девочек пубертатного возраста).

Атопический вульвовагинит

Терапия антигистаминными ЛС

Основу лечения атопического вульвовагинита составляют антигистаминные ЛС:

Лоратадин внутрь 5 мг или 5 мл сиропа 1 р/сут (детям в возрасте 2—12 лет) или 10 мг 1 р/сут (детям старше 12 лет), 8—10 сут
или
Фексофенадин внутрь 30 мг 2 р/сут (детям 6—11 лет) или 120 мг 1 р/сут (детям старше 12 лет), 8—10 сут ***или***
Хифенадин внутрь 5 мг 2 р/сут (детям до 3 лет), или 10—15 мг 3 р/сут (детям 3—7 лет), или 15—25 мг 3 р/сут (детям старше 7 лет), 5—7 сут
или
Хлоропирамин внутрь 6,25 мг 3 р/сут (детям до 12 мес), или 8,33 мг 3 р/сут (детям 1—6 лет), или 12,5 мг 3 р/сут (детям 7—14 лет), 6—10 сут.

Терапия глюкокортикоидными средствами

Для усиления противоаллергического эффекта и оказания противовоспалительного действия используют ГКС:

Бетаметазон, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Гидрокортизон бутират, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Триамцинолон, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5—7 сут.

Терапия антисептиками и антибактериальными ЛС

Одновременно назначают антисептические ЛС для местного применения:

Алюминия ацетат обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Кора дуба, отвар, обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5—7 сут ***или***
Этакридин, 0,1% водный р-р, обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5—7 сут.

Антибактериальная терапия целесообразна **при атопическом вульвовагините, осложненном пиодермией** (обязательно определение чувствительности выявленной микрофлоры к противомикробным средства):

Амоксициллин внутрь 20—40 мг/кг 2 р/сут, 5—7 сут ***или***
Ампициллин внутрь 12,5—25 мг/кг 4 р/сут (детям с массой тела менее 20 кг) или 200 мг 4 р/сут (детям с массой тела более 20 кг), 5—7 сут ***или***
Доксициклин внутрь 4 мг/кг 1 р/сут в 1-й день, затем 2 мг/кг 1 р/сут, 5—7 сут (детям старше 8 лет и с массой тела более 50 кг) ***или***
Линкомицин внутрь 30—60 мг/кг/сут в 2—3 приема (детям младше 14 лет) или 0,5 г 3 р/сут (детям старше 14 лет), 5—7 сут ***или***
Мидекамицин внутрь 20—40 мг/кг/сут в 3 приема (детям с массой тела менее 30 кг) или 1,2 г/сут в 3 приема (детям с массой тела более 30 кг), 5—7 сут ***или***
Оксациллин внутрь 12,5—25 мг/кг 4 р/сут (детям до 6 лет) или 0,25—0,5 г 4 р/сут (детям старше 6 лет), 5—7 сут ***или***
Хлорамфеникол внутрь 60 мг/кг/сут в 3—4 приема (детям до 8 лет) или 200—300 мг 3—4 р/сут (детям старше 8 лет), 5—7 сут.

Энзимотерапия

В комплексном лечении атопического вульвовагинита используют также пищеварительные ферменты:

Панкреатин внутрь 1 табл. 3 р/сут, 20—30 сут ***или***
Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза внутрь 1 драже 3 р/сут, 20—30 сут.

Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия при обычном неосложненном течении атопического вульвовагинита не назначается.

Кандидозный вульвовагинит

Противогрибковая терапия

Лечение кандидозного вульвовагинита заключается в назначении противогрибковых ЛС:

Кетоконазол во влагалище 400 мг (1 свеча — после 12 лет, 1/2 свечи — до 12 лет) 1 р/сут, 3—5 дней ***или***
Натамицин внутрь 100 мг 4 р/сут, 5—7 сут или во влагалище 100 мг (1 свеча — после 12 лет, 1/2 свечи — до 12 лет) 1 р/сут, 6 сут ***или***
Нистатин внутрь 250 000 ЕД 4 р/сут или во влагалище 250 000 ЕД (1 свеча) 1 р/сут, 7 сут ***или***
Флуконазол внутрь 3 мг/кг 1 р/сут, 5—7 сут.

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища

После окончания курса противогрибковой терапии показано применение ЛС, восстанавливающих нормофлору влагалища:

Бифидобактерии бифидум внутрь 10 доз/сут, 10—15 сут (у девочек

допубертатного возраста)
или
Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 10—12 сут (у девочек пубертатного возраста).

Вульвовагинит при глистной инвазии

Фармакотерапию осуществляют в рамках лечения основного заболевания:

Левамизол внутрь 2,5 мг/кг, однократно ***или***
Мебендазол внутрь 25—50 мг, однократно (детям 2—10 лет) или 100 мг, однократно (детям старше 10 лет) ***или***
Пирантел внутрь 250 мг, однократно (детям 2—6 лет), или 500 мг, однократно (детям 6—12 лет), или 750 мг, однократно (детям старше 12 лет).

Лечение **хронического вульвовагинита** прежде всего заключается в ликвидации основного экстрагенитального очага инфекции.

Оценка эффективности лечения

Основной критерий эффективности лечения — исчезновение клинических проявлений заболевания, нормализация влагалищного микроциноза у девушек пубертатного периода.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Проведение антибактериальной терапии без одновременного применения антигистаминных ЛС может привести к развитию аллергических реакций.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Литература

1. *Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М., 2000.*
2. *Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1981; 132—156.*
3. *Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. М.: Астра Фарм Сервис, 2003.*
4. *Султанова Ф.Ш. Состояние влагалища и шейки матки у девочек допубертатного возраста с различным уровнем стероидных гормонов: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2003.*

Глава 35. Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек

Указатель описаний ЛС

Сальпингит — воспаление маточной трубы, которое нередко приводит к ее заращению.

Гидросальпинкс — скопление жидкости в полости маточной трубы при заращении ее маточной части и ампулы после перенесенного сальпингита.

Пиосальпинкс — скопление гноя в маточной трубе при сальпингите, обусловленное заращением ампулы и маточной части трубы.

Тубоовариальное образование — воспалительный конгломерат, включающий яичник и маточную трубу.

Эпидемиология

Воспалительные заболевания внутренних половых органов у девочек — актуальная проблема детской гинекологии. В основном в патологический процесс вовлекаются маточные трубы, реже — яичники.

В структуре гинекологических заболеваний у девочек сальпингиты составляют около 18%.

Развитию воспалительного процесса в органах малого таза способствуют:
- очаги хронической инфекции (тонзиллит);
- охлаждение;
- острые респираторные вирусные инфекции;
- ослабление иммунной системы организма.

Классификация

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра выделяют:
- сальпингиты и оофориты (включая абсцессы маточной трубы, яичника, тубоовариальный абсцесс, пиосальпинкс, сальпингоофорит):
  - — острый сальпингит и оофорит;
  - — хронический сальпингит и оофорит (включая гидросальпинкс);
  - — сальпингит и оофорит неуточненные;

- воспалительные болезни матки, кроме шейки матки (включая эндо(мио)метрит, метрит, миометрит, пиометру, абсцесс матки):
  — острая воспалительная болезнь матки;
  — хроническая воспалительная болезнь матки;
  — воспалительная болезнь матки неуточненная.

Этиология и патогенез

Этиологическим фактором воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек наиболее часто являются следующие микроорганизмы:
- *Esherichia coli*;
- *Staphylococcus aureus;*
- представители семейства *Mycoplasmataceae*;
- микроорганизмы рода *Bacteroides*;
- *Chlamydia trachomatis*.

Нельзя забывать и о вероятности туберкулезного поражения.

У девочек, в отличие от взрослых женщин, воспалительные заболевания органов малого таза развиваются вторично.

У девочек, которые не живут половой жизнью, в основном встречаются сальпингиты; сальпингоофориты бывают значительно реже; изолированно оофориты практически не встречаются.

Сальпингит может быть следствием перехода воспалительного процесса с органов брюшной полости на маточную трубу. Довольно часто сальпингиты у девочек возникают после гнойного аппендицита (воспалительные изменения в придатках матки обнаруживаются у 12—68% пациенток при аппендэктомии, у 91% пациенток — в правых придатках, у 9% — в левых).

Кроме того, следствием гнойного аппендицита могут быть **тубоовариальные образования**.

Распространению инфекции по органам брюшной полости способствует характерное для детей недоразвитие сальника, благодаря чему не происходит ограничения острого воспалительного процесса, например острого аппендицита.

Сальпингит может быть также следствием нарушения кровообращения в трубе в результате перекрута гидатиды трубы, самой трубы или кисты яичника.

Развитию эндометритов у детей может способствовать снижение реактивных свойств организма на фоне переохлаждения, воздействия стрессовой ситуации и других факторов при наличии очагов хронической инфекции (хронический тонзиллит, колит, вульвовагинит и т.д.), длительных кровянистых выделений из половых путей, а также ЗППП, заражение которыми может происходить внутриутробно или при нарушении гигиенических норм.

Клинические признаки и симптомы

Для **сальпингита** характерны следующие клинические проявления:
- боли внизу живота с одной или двух сторон;
- бели;
- возможны нарушения менструального цикла (как по типу олигоменореи, так и полименореи и дисменореи).

Клинические проявления **острого сальпингита** включают:
- резкое нарастание интенсивности болей;
- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- метеоризм, симптомы раздражения брюшины (непостоянно).

При **эндометрите** девочку могут беспокоить выделения из половых путей, обильные менструации, переходящие в кровотечения, подъем температуры тела.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический минимум при подозрении на воспалительные заболевания органов малого таза:
- дробная термометрия (измерение температуры тела каждые 3 ч);
- клинический анализ крови;

- определения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови;
- оценка иммунного статуса;
- исследования влагалищного отделяемого для определения флоры и ее чувствительности к антибиотикам;
- ПЦР-диагностика ЗППП;
- бимануальное ректоабдоминальное исследование (если девушка живет половой жизнью — вагинальное исследование);
- УЗИ органов малого таза;
- МРТ органов малого таза (в сложных клинических ситуациях, например для дифференциальной диагностики тубоовариального образования и опухоли яичника).

При **сальпингите** и **оофорите** ректоабдоминальное исследование позволяет выявить пастозность в области придатков матки, болезненность при пальпации (резкую при остром воспалительном процессе), спайки в области придатков (характерны для хронического процесса).

Для **тубоовариального образования** характерно наличие в области придатков малоподвижного образования без четких контуров, чувствительного при пальпации.

При **эндометрите** матка может быть чувствительна при пальпации, несколько увеличена в размерах и иметь мягковатую консистенцию.

Показания к лечебно-диагностической лапароскопии:

- положительные перитонеальные симптомы;
- наличие тубоовариального образования;
- неэффективность консервативной терапии.

При подозрении на **воспалительный процесс в матке**, помимо перечисленных инструментальных и лабораторных методов исследования, для постановки диагноза применяют гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз **при остром воспалительном процессе** проводят с:

- острым аппендицитом;
- перекрутом кисты яичника или придатков;
- пороками развития влагалища, сопровождающимися нарушением оттока менструальной крови;
- острым пиелонефритом;

При хроническом воспалительном процессе дифференциальную диагностику необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- дисменореей;
- эндометриозом;
- варикозным расширением вен малого таза;
- объемными образованиями придатков (кисты, кистомы).

Клинические рекомендации

Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза проводят в стационарных условиях.

В комплекс лечебных мероприятий в различных комбинациях могут быть включены:

- антибактериальная терапия (при остром процессе и неизвестном этиологическом факторе — комбинация нескольких ЛС);
- дезинтоксикационная терапия;
- противогрибковые и антигистаминные ЛС, НПВС, иммуномодуляторы, системные энзимы;
- гормональная терапия;
- физиотерапия.

Дозу ЛС подбирают с учетом возраста ребенка, массы тела и выраженности клинической симптоматики.

При выявлении гнойных образований обязательно **хирургическое лечение** (в современных условиях методом выбора является лапароскопия).

Физиотерапия при острых сальпингитах и сальпингоофоритах включает:

- воздействие переменным магнитным полем/электрофорез кальция — в острый период (до ликвидации отека);
- затем воздействие ультравысокочастотными токами/электрофорез цинка.

При хронических процессах физиотерапия может являться альтернативой фар

макотерапии (если в остром периоде или периоде обострения проводилась адекватная лекарственная терапия, в т.ч. антибактериальная).

Кроме того, воздействие преформированными физическими факторами — практически единственный эффективный метод консервативного лечения при спаечном процессе в полости малого таза, сопровождающем воспалительные заболевания.

Применяют следующие методики:

- воздействие переменным магнитным полем;
- воздействие ультравысокочастотными токами;
- электрофорез цинка, салициловой кислоты, йода.

Острый сальпингит и сальпингоофорит

Противомикробная терапия

Основной метод лечения — антибактериальная терапия:

Гентамицин в/м 1,5 мг/кг/сут в 2—3 введения, 7—10 сут

\+

Клиндамицин в/м 10—40 мг/кг/сут в 3—4 введения, 7—10 сут

или

Амоксициллин/клавуланат внутрь 375 мг 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Цефтриаксон в/в или в/м 40—80 мг/кг 1 р/сут, 5 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м 50—100 мг/кг/сут (в тяжелых случаях 150—200 мг/кг/сут) в 3—4 введения, 7—10 сут

\+

Гентамицин в/м 1,5 мг/кг/сут в 2—3 введения, 7—10 сут

\+

Метронидазол в/в 7,5 мг/кг 3 р/сут, 7—10 сут

или[1]

Цефепим в/в или в/м 0,5—1 г 2—3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Цефтриаксон в/в или в/м 40—80 мг/кг 1 р/сут, 7—10 сут

\+

Доксициклин внутрь 2—4 мг/кг/сут в 2 приема, 7—10 сут

или[1]

Имипенем/циластатин в/в 30—60 мг/кг/сут в 3—4 введения, 7—10 сут ***или***
Меропенем в/в 20—40 мг/кг/сут в 3 введения, 7—10 сут

\+

Доксициклин внутрь 2—4 мг/кг/сут в 2 приема, 7—10 сут ***или***
Кларитромицин внутрь 7,5—15 мг/кг 2 р/сут, 7—10 сут ***или***
Рокситромицин внутрь 5 мг/кг/сут в 2 приема, 7—10 сут ***или***
Спирамицин внутрь 150 000 МЕ/кг/сут в 2 приема, 7—10 сут.

Для профилактики развития кандидоза антибактериальные ЛС применяют вместе с противогрибковыми средствами:

Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 3 сут (за 5 дней до окончания приема антибиотиков) ***или***
Нистатин внутрь 250 000—500 000 ЕД 4 р/сут, 7—10 сут ***или***
Флуконазол внутрь 3—12 мг/кг/сут, однократно.

Противовоспалительная терапия

Противомикробную терапию целесообразно сочетать с применением НПВС:

Диклофенак внутрь 0,5—2 мг/кг/сут в 2 приема или в прямую кишку 50 мг 1 р/сут, 7 сут ***или***
Индометацин внутрь 1,5—2,5 мг/кг/сут в 3—4 приема, 7 сут (детям старше 12 лет) ***или***
Нимесулид внутрь 50—100 мг 2 р/сут, 7 сут.

Терапия антигистаминными средствами и иммуномодуляторами

Одновременно назначают антигистаминные ЛС и иммуномодуляторы, которые используют строго по показаниям:

[1] При наличии пельвиоперитонита/септических состояниях.

Кетотифен внутрь 0,5 мг 2 р/сут (детям с массой тела менее 30 кг) или 1 мг или 5 мл сиропа 2 р/сут (детям с массой тела более 30 кг), 10 сут **или**
Клемастин внутрь 0,5 мг 2 р/сут (детям младше 12 лет), или 1 мг 2 р/сут (детям старше 12 лет), или в/м или в/в 2 мл 2 р/сут (детям 6—12 лет), 10 сут **или**
Лоратадин внутрь 5 мг или 5 мл сиропа 1 р/сут (детям в возрасте 2—12 лет) или 10 мг или 10 мл сиропа 1 р/сут, 10 сут **или**
Хлоропирамин внутрь 6,25 мг 2 р/сут (детям младше 12 мес), или 8,33 мг 2 р/сут (детям в возрасте от 1 года до 6 лет), или 12,5 мг 2 р/сут (детям в возрасте 7—14 лет), 10 сут

\+

Интерферон альфа-2b в прямую кишку 150 000 ЕД (1 свеча) 2 р/сут, 15 сут **или**
Метилглукамина акридонацетат внутрь 0,3 г или в/м 0,25 г на 1, 2, 4, 6, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-е сут **или**
Системные энзимы 3—5 табл. 3 р/сут, до 3—6 мес.

Инфузионная терапия

При выраженной интоксикации назначают солевые и коллоидные растворы, восстанавливающие объем циркулирующей крови, ее электролитный состав и осмотические свойства. Объем инфузии в большинстве случаев ограничивается 2 л.

Хронический сальпингит и сальпингоофорит

Антибактериальная терапия

Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза проводится по тем же принципам, что и острых.

Отличаются лишь схемы антибактериальной терапии:

Амоксициллин внутрь 25—50 мг/кг в 3 приема, 7—10 сут

\+

Доксициклин внутрь 2—4 мг/кг/сут в 2 приема, 7—10 сут

или

Метронидазол внутрь 30 мг/кг/сут в 4 приема

\+

Эритромицин внутрь 30 мг/кг/сут в 2—4 приема.

Гормональная терапия

При острых и хронических заболеваниях органов малого таза в случае нарушения менструального цикла назначают гормональную терапию.

Выбор того или иного метода гормональной терапии определяется видом нарушения менструального цикла, эстрогенной насыщенностью пациентки, результатами гистологического исследования соскоба эндометрия.

При гипоэстрогенных МКПП назначаются ЛС, содержащие натуральные эстрогены:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 5-го по 13-й день менструального цикла, 6—12 мес

\+

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут с 14-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла, 6—12 мес

\+

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла, 6—12 мес

\+

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес.

При нормальном или повышенном содержании эстрадиола в сыворотке крови ЛС выбора являются гестагены или КПК:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2—3 р/сут, с 16-го по 25-й день

менструального цикла, не менее 3—4 мес ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 3—4 мес ***или***
Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес ***или***
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес ***или***
Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/150 мкг с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес.

Через 3 месяца приема низкодозных КПК возможно назначение микродозных КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес ***или***
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- исчезновение характерных клинических симптомов заболевания;
- нормализация клинико-лабораторных показателей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При нерациональной антибактериальной терапии могут возникнуть осложнения, типичные для того или иного антибиотика или группы антибиотиков.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- консервативная терапия при симптомах острого живота, наличии гнойных образований придатков матки;
- непроведение гистероскопии и диагностического выскабливания полости матки при ультразвуковой картине гиперплазии эндометрия;
- применение ЛС (наиболее часто антибиотиков) без учета индивидуальной непереносимости (возможно возникновение аллергической реакции вплоть до анафилактического шока).

Прогноз

Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек могут привести в дальнейшем к нарушению репродуктивной функции и явиться причиной бесплодия.

Литература

1. *Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М., 2000.*
2. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 2001.*
3. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств (ежегодный сборник). 2003.*
4. *Consilium medicum (журнал доказательной медицины). 2001; 1: 3.*

17—1702

Глава 36. Вторичная аменорея у девочек

Указатель описаний ЛС

Вторичная аменорея (ВА) — отсутствие самостоятельных менструаций более 6 месяцев после периода нормального или нарушенного менструального цикла.

Эпидемиология

ВА нередко составляет до 75% в структуре всех аменорей и является частым, если не постоянным, симптомом нарушений гормональной функции яичников, надпочечников, ЩЖ, гиперпролактинемии. На долю ВА при нарушении гормональной функции эндокринных желез приходится более 50%.

Данных о распространенности ВА в подростковом возрасте нет.

Классификация

Подробная классификация ВА представлена в главе «Вторичная аменорея».

Этиология и патогенез

В основе всех форм ВА лежит нарушение нормального взаимодействия различных звеньев репродуктивной системы.

У девушек к развитию ВА наиболее часто приводит поражение следующих систем:

- **ЦНС и гипофиза:**

— дефицит секреции гонадотропинов вследствие:
  потери или дефицита более 6% массы тела (МТ);
  стресса, перемены места жительства, хронической интоксикации;
  сопутствующей соматической патологии (заболевания печени, почек);
  травм головы (в первые 6 месяцев после травмы);
— гиперпролактинемия;
- **яичников:**
  — синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
  — синдром Тернера (мозаичный вариант);
  — первичная яичниковая недостаточность;
  — субтотальная резекция яичников (следствие перенесенных оперативных вмешательств);
  — синдром преждевременного истощения яичников;
- **других эндокринных органов:**
  — неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН);
  — дисфункция ЩЖ:
    аутоиммунный тиреоидит;
    эндемический эутиреоидный зоб;
    диффузный токсический зоб;
  — сахарный диабет;
  — синдром или болезнь Кушинга.

Регуляторные взаимодействия различных звеньев репродуктивной системы у девушек еще не до конца сформированы, поэтому различные неблагоприятные факторы провоцируют нарушение менструального цикла.

Патогенез ВА центрального происхождения связан преимущественно с нарушением нейромедиаторного обмена в ЦНС и уменьшением выделения ГнРГ.

Определенную роль играет и уменьшение количества жировой ткани (основного источника эстрогенов внегонадного происхождения).

Кроме того, нарушению нормальной регуляции менструального цикла в юношеском возрасте могут способствовать отклонения в основных органах эндокринной системы, находящихся в тесном взаимодействии с репродуктивной системой.

Клинические признаки и симптомы

При этой форме аменореи отсутствуют нарушения развития вторичных половых признаков, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих норме возрастных пределах — 12—16 лет.

Основное клиническое проявление — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев.

Как правило, у девочек с предшествующими нарушениями ритма менструаций имеются другие клинические симптомы заболеваний, приводящих к ВА.

Так, при **формирующемся СПКЯ** либо **постпубертатной форме ВДКН** имеются разной степени выраженности признаки гиперандрогенемии:
- гирсутизм, прогрессирующий с менархе;
- сальность кожных покровов;
- юношеские угри.

Для **ВА, возникшей на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода**, характерно появление в период полового созревания следующих жалоб:
- резкая прибавка МТ;
- появление багровых полос растяжения на коже бедер, живота (как при синдроме Кушинга);
- головные боли;
- повышенная утомляемость.

ВА при синдроме Тернера (мозаичном варианте) также имеет свои особенности. Нередко менархе у этих девочек наступает в сроки, близкие физиологическим, однако вскоре после нескольких менструаций наступает стойкая аменорея. Имеющиеся у этих девочек стигмы дисэмбриогенеза (даже стертые) помогают в правильной постановке диагноза.

См. главу «Задержка полового развития».

ВА при синдроме преждевременного истощения яичников, как правило, возникает у девочек с регулярным ритмом менструации на фоне сильного нервно-психического стресса, острой вирусной

инфекции либо без видимых причин. Менархе у этой категории больных, как правило, наступает в срок. Особенностью вторичной аменореи в данном случае является наличие «приливов», аналогичным таковым у женщин в перименопаузе, резкие перепады настроения на фоне ярко выраженных признаков дефицита эстрогенов. Кроме того, при УЗИ органов малого таза в яичниках не удается обнаружить фолликулярный аппарат, а гормональные показатели указывают на гипергонадотропную форму вторичной аменореи.

Клиническая картина **ВА, развившейся на фоне потери МТ**, подчас очень неспецифична, т.к. девочки нередко скрывают от врача тот факт, что соблюдают диету или голодают. В этой связи обязательным условием ведения таких пациенток является тесный контакт с родителями пациентки, которые помогают выявить истинную причину аменореи.

В клинической картине **ВА, развившейся на фоне различной патологии эндокринной системы**, ведущими оказываются признаки выраженной дисфункции эндокринных органов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ВА ставят на основании анализа данных менструального календаря пациентки — отсутствие самостоятельных менструаций более 6 месяцев.

Для уточнения уровня поражения репродуктивной системы целесообразно проведение следующего **клинического обследования**:

- сбор анамнеза (обращают внимание на стрессы, травмы, смену места жительства, соблюдение диеты либо голодание);
- осмотр и гинекологическое обследование позволяют выявить:
  - дефицит либо избыточную МТ;
  - гиперпигментацию локтевых сгибов, шеи, паховых складок;
  - гипоплазию матки;
  - сухость, истонченность слизистой оболочки вульвы и влагалища;
  - цианотичные слизистые оболочки с множественными холестериновыми бляшками, гипертрофированный клитор (при персистирующей гиперандрогенемии);
- гормональное обследование (определение уровней в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, тестостерона, пролактина, ТТГ, cT_4, антител к тиреопероксидазе);
- суточный ритм секреции гормонов (в 8.00 и в 23.00 определяют содержание в сыворотке крови 17-оксипрогестерона (17-ОП), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), кортизола);
- биохимический анализ крови, включающий определение активности в сыворотке печеночных ферментов, уровня билирубина, креатинина, холестерина и липидного спектра, электролитов и микроэлементов (Mg, Zn, Fe);
- глюкоза крови, пероральный тест на толерантность к углеводам (с 1,75 г/кг МТ, но не более 75 г) при одновременном определении уровня иммунореактивного инсулина (исходно и на фоне перорального теста на толерантность к углеводам);
- проба с агонистом ГнРГ (при низких значениях ЛГ, ФСГ) *(см. главу «Задержка полового развития»)*;
- УЗИ органов малого таза;
- рентгенограмма черепа и турецкого седла;
- электроэнцефалография (ЭЭГ);
- МРТ гипофиза с контрастированием (при повышенном уровне пролактина, отрицательной пробе с агонистами ГнРГ);
- УЗИ ЩЖ (при нарушенных показателях ТТГ, cT_4, а также при увеличении размеров ЩЖ);
- МРТ надпочечников (при повышении уровня в сыворотке крови 17-ОП, ДЭА-С, нарушении ритма секреции кортизола);
- проба с синтетическим аналогом адренокортикотропным гормоном (АКТГ) при повышении уровня 17-ОП и ДЭА-С в сыворотке крови (даже при нормальном

уровне кортизола) *(см. главу «Преждевременное половое развитие»).*

Дифференциальный диагноз

ВА необходимо дифференцировать в первую очередь от физиологической аменореи, возникающей на фоне беременности.

Кроме того, уточнение причин ВА у девочек необходимо проводить после исключения объемных образований в яичниках и надпочечниках.

Особое внимание необходимо уделять дифференциальной диагностике уровня поражения репродуктивной системы.

Клинические рекомендации

Основные направления лечения ВА:

- устранение установленных в ходе обследования причин ВА;
- восстановление физиологических гормональных соотношений с учетом уровня поражения репродуктивной системы;
- нормализация нервно-психического статуса;
- нормализация массы тела;
- профилактика рецидивов нарушений ритма менструаций по типу олиго- и аменореи;
- назначение пожизненной ЗГТ пациенткам с первично-яичниковой этиологией ВА.

Вторичная аменорея на фоне потери массы тела

При ВА на фоне потери МТ назначают:

- диету с высокой энергетической ценностью (2500—3000 ккал) с включением в пищу соленых, пряных продуктов, повышающих аппетит;
- пищеварительные ферменты в течение 2—3 месяцев.

Применяют также биогенные стимуляторы:

Маточное молочко под язык 10 мг 3 р/сут, 1—2 мес.

При нормализации массы тела показана выжидательная тактика в течение 1—2 месяцев.

В отсутствие положительного эффекта от лечения возможно назначение пациенткам гомеопатических (антигомотоксических) средств.

Если на фоне проведенного лечения менструальный цикл не восстановился, обосновано краткосрочное применение ЗГТ:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно ***или***
Эстрадиола валерат 2 мг 1 р/сут, непрерывно.

Прием эстрогенов необходимо продолжить до возникновения закономерной менструальноподобной реакции, в последующем как минимум в течение 2—3 месяцев проводят ЗГТ по следующим схемам:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно ***или***
Эстрадиола валерат 2 мг 1 р/сут, непрерывно

\+

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, с 19-го по 28-й день индуцированного менструального цикла ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут, с 19-го по 28-й день индуцированного менструального цикла

или

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

\+

(после окончания курса)
Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут

\+

(после окончания курса)
Эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут.

В отсутствие стойкого регулирующего эффекта возможно повторное использование антигомотоксических ЛС.

Вторичная аменорея на фоне нарушения функции щитовидной железы

При ВА на фоне нарушения функции ЩЖ терапия проводится в зависимости от его выраженности.

При наличии субклинического или манифестного гипотиреоза на фоне аутоиммунного поражения ЩЖ:

Левотироксин натрий внутрь за 20 мин до еды 2—3 мкг/кг 1 р/сут утром натощак, длительно.

При субклиническом гипотиреозе либо эутиреоидном зобе после исключения аутоиммунного процесса в ЩЖ:

Калия йодид внутрь 200 мг 1 р/сут, 6—9 мес.

При нормализации уровня ТТГ возможно применение антигомотоксических ЛС.

Вторичная аменорея на фоне постпубертатной (неклассической) формы врожденной дисфункции коры надпочечников

При ВА на фоне постпубертатной (неклассической) формы ВДКН назначают:

Гидрокортизон внутрь 15—20 мг/м^2/сут, 3—12 мес (девочкам с открытыми зонами роста) ***или***
Дексаметазон внутрь 0,25—0,5 мг на ночь, 3—12 мес ***или***
Преднизолон внутрь 2,5—5 мг утром, 3—12 мес.

Обязателен контроль уровня 17-ОП и ДЭА-С в сыворотке крови каждые 2—3 месяца. Длительность терапии определяется степенью тяжести ферментативного дефицита и эффективностью лечения.

Вторичная аменорея на фоне формирующегося синдрома поликистозных яичников

При ВА на фоне формирующегося СПКЯ назначают КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг или 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес ***или***
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг или 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес ***или***
Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес.

Вторичная аменорея на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода

Для нормализации центральных механизмов регуляции репродуктивной системы и функции гипоталамических отделов головного мозга целесообразно применение следующей терапии.

Противосудорожная терапия

Карбамазепин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 3—4 нед, затем 0,1 г на ночь, 4—6 нед, затем 0,05 г на ночь 4—6 нед ***или***
Магния сульфат, 25% р-р, в/м 50 мл через сутки, 5 инъекций ***или***
Фенитоин внутрь 0,0585 г (1/2 табл.) 1 р/сут, 3—4 нед (в дальнейшем длительность и доза ЛС подбираются с учетом динамики ЭЭГ 1 раз в 20—30 дней).

Терапия ноотропными ЛС

Гинкго билоба внутрь 1 табл. 3 р/сут, 1—2 мес ***или***
Пирацетам внутрь 0,2 г 2 р/сут, 1 мес.

Витаминотерапия

Пиридоксин в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

\+

(чередовать)

Тиамин в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

или

Поливитамины внутрь 1 драже 2 р/сут, 1 мес.

Терапия диуретиками

Ацетазоламид внутрь 1 табл. 2 р/сут, 3—4 нед (преимущественно у пациенток с внутричерепной гипертензией) ***или***
Спиронолактон внутрь 25—50 мг 1 р/сут, 2—4 нед.

Гормональная терапия

При нормальном или слегка сниженном уровне эстрадиола в отсутствие преобладания ЛГ над ФСГ (индекс ЛГ/ФСГ менее 2):

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го дня менструального цикла, 10 сут, 1—6 мес ***или***
Прогестерон 100 мг 3 р/сут с 16-го дня менструального цикла, 10 сут, 3—6 мес.

При выраженной гипоэстрогении, как и при абсолютной гиперэстрогении и индексе ЛГ/ФСГ более 2—2,5:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес.

Вторичная аменорея на фоне гиперпролактинемии

При ВА на фоне гиперпролактинемии применяют ЛС, снижающие уровень пролактина. Терапию продолжают в среднем 6 месяцев после стойкого снижения уровня пролактина. Считается, что этот срок достаточен для восстановления менструального цикла и генеративной функции.

ЛС выбора:

Бромокриптин внутрь 0,625—1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут), длительность терапии определяют индивидуально ***или***
Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут), длительность терапии определяют индивидуально.

Альтернативные ЛС:

Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед), длительность терапии определяют индивидуально.

Вторичная аменорея на фоне синдрома преждевременного истощения яичников

Показано назначение ЗГТ до возраста естественной менопаузы и затем по показаниям:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- восстановление регулярного ритма менструаций;
- нормализация и стабилизация массо-ростовых показателей;
- прогрессирование процесса полового созревания;
- восстановление гормональных параметров.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. побочные эффекты лечения в главах «Задержка полового развития», «Формирующийся синдром поликистозных яичников», «Гипоталамический синдром пубертатного периода».

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованна следующая тактика лечения:

- гормональная терапия на первом этапе лечения без нормализации и стабилизации МТ (как при ее дефиците, так и при ее избытке);
- длительное применение гормональной терапии — более 6—9 месяцев;
- применение ЛС, направленных на восстановление центральных регулирующих механизмов репродуктивной системы у пациенток с первично-яичниковой причиной аменореи (стертые формы дисгенезии гонад, синдром преждевременного истощения яичников).

Прогноз

При яичниковых формах ВА прогноз в плане восстановления самостоятельного регулярного ритма менструаций неблагоприятный.

При центральных формах ВА (не связанных с объемными образованиями ЦНС), а также **при других вариантах** (на фоне гипоталамического синдрома периода полового созревания, на фоне формирующегося СПКЯ, при неклассической форме ВДКН, на фоне потери МТ) при своевременно начатой терапии прогноз благоприятный.

Литература

1. *Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000.*
2. *Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2002.*
3. *Гарден Анна С. Детская и подростковая гинекология. Под ред. Т.М. Глыбиной. М.: Медицина, 2001.*
4. *Гоготадзе И.Н., Самохвалов В.Е. Нервная анорексия: Учебно-методическое пособие. СПб., 2002.*
5. *Коколина В.Ф. Детская гинекология: Руководство для врачей. М.: МИА, 2001.*

Глава 37. Гипоталамический синдром пубертатного периода

Указатель описаний ЛС

Гипоталамический синдром (диэнцефальный синдром) — симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами.

Гипоталамические расстройства играют существенное роль в структуре эндокринной, неврологической и гинекологической патологии, развивающейся преимущественно у лиц подросткового и репродуктивного возраста.

Эпидемиология

Известно, что гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) развивается у девочек чаще, чем у юношей (131,3 и 61,5 на 1000 человек соответственно), и встречается у 20—32% девушек с нарушениями менструального цикла.

Классификация

Классификация ГСПП (по Терещенко, 1996):

- **по этиологии:**
  - — первичные (возникшие вследствие травм и нейроинфекций);
  - — вторичные (связанные с ожирением);
  - — смешанные;
- **по клиническому течению:**
  - — с преобладанием ожирения;
  - — с преобладанием симптомов гиперкортицизма;
  - — с преобладанием нейроэндокринных расстройств;
  - — с преобладанием нейроциркуляторных нарушений;
- **по тяжести течения заболевания:**
  - — легкая форма;
  - — средней тяжести;
  - — тяжелая форма;
- **по характеру течения процесса:**
  - — прогрессирующее;
  - — регрессирующее;
  - — рецидивирующее.

Этиология и патогенез

ГСПП рассматривают как дезорганизацию функциональных систем, находящихся под контролем **лимбико-ретикулярного комплекса**, который включает:

- ретикулярную формацию;
- гипоталамус;
- таламус;
- миндалевидное тело;
- гиппокамп;
- перегородку;
- некоторые ассоциативные зоны коры больших полушарий.

Лимбико-ретикулярный комплекс осуществляет интегративную функцию, обеспечивающую взаимодействие специализированных систем мозга при организации адаптивных реакций.

Причины и патогенез этих нарушений до конца не изучены.

Среди этиологических факторов ГСПП особенное значение уделяется **неблагоприятному воздействию на ребенка следующих факторов**:

- внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода;
- родовых травм;
- гестозов, сопровождающихся фетоплацентарной недостаточностью и угрозой прерывания беременности;
- длительно существующих очагов инфекции (хронические тонзиллит, бронхит, ОРВИ).

Среди **факторов, предрасполагающих к развитию ГСПП**, наиболее значимы следующие:

- ожирение;
- раннее половое созревание;
- нарушение функции ЩЖ.

Пусковыми механизмами развития этого состояния являются:

- психотравмирующие ситуации;
- сотрясения мозга;
- беременность;
- воздействие средовых факторов, особенно в критические периоды жизни человека, в т.ч. в пубертатный период, у девочек с врожденной или конституциональной недостаточностью гипоталамуса.

В результате декомпенсации регулирующей активности гипоталамических структур нарушается секреция ГнРГ и гонадотропных гормонов гипофиза и, как следствие, синтез гормонов периферическими железами.

Кроме того, возникают вегетативно-сосудистые нарушения, реже мотивационные и эмоциональные расстройства, а также метаболические изменения.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления ГСПП весьма разнообразны как по сочетанию симптомов, так и по интенсивности их проявления.

Ведущие признаки ГСПП:

- ожирение;
- наличие багровых полос растяжения на коже (стрии);
- вегетативные нарушения;
- головные боли напряжения или по типу мигрени;
- колебания уровня АД и ортостатические коллапсы;
- гипергидроз;
- повышенная утомляемость;
- головокружения (иногда);
- нарушения менструального цикла от маточных кровотечений до олиго- и аменореи;
- гирсутизм;
- нарушения сна;
- эмоциональная лабильность, раздражительность, склонность к депрессии.

Выраженность перечисленных симптомов зависит от тяжести поражения гипоталамических структур.

Следует помнить о возможном сочетании ГСПП с разнообразной эндокринной патологией (диффузный нетоксический зоб, синдром гиперпролактинемии и др.).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для подтверждения диагноза необходимо обследование, включающее:

- анализ анамнестических данных и течения заболевания;

- определение в сыворотке крови уровня ЛГ, пролактина, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, кортизола, тиретропного гормона, свободного тироксина (T_4), при необходимости — адренотропного гормона;
- определение уровня глюкозы в сыворотке крови, взятой натощак (при необходимости — оценка толерантности к глюкозе, гликемического профиля);
- рентгенографию черепа с проекцией на турецкое седло, кистей рук и лучезапястных суставов с определением костного возраста;
- ЭЭГ, эхоэнцефалографию (ЭхоЭГ), реоэнцефалографию или допплерографию сосудов головного мозга;
- УЗИ органов малого таза, ЩЖ и надпочечников.

Возможно определение содержания в суточной моче 17-кетостероидов, 17-оксикортикостероидов и других метаболитов половых стероидов.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с болезнью и синдромом Иценко—Кушинга, опухолью головного мозга. Кроме того, ГСПП следует дифференцировать от синдрома поликистозных яичников на фоне метаболического синдрома (избыточной массы тела в сочетании с инсулинорезистентностью и acantosis nigricans).

Для дифференциальной диагностики используют дополнительные методы исследования: МРТ головного мозга и надпочечников, изучение суточного ритма гормонов, биохимических показателей крови.

Клинические рекомендации

В зависимости от ведущих клинических проявлений подростки с ГСПП могут наблюдаться и лечиться у невропатолога, эндокринолога и гинеколога.

Необходимо проведение комплексного лечения, направленного на коррекцию имеющихся нарушений и нормализацию функции гипоталамических отделов мозга.

Основные направления лечения:

- санация очагов инфекции;
- нормализация режима сна и отдыха;
- диета и нормализация массы тела (с последующим закреплением достигнутого эффекта в течение 6 месяцев и более);
- назначение ЛС, улучшающих мозговое кровообращение и биоэлектрическую активность головного мозга;
- дегидратирующая терапия;
- витаминотерапия;
- гормонотерапия;
- иглорефлексотерапия.

Устранение этиологических факторов ГСПП (санация очагов инфекции, снижение МТ) является начальным этапом лечения.

Для нормализации центральных механизмов регуляции репродуктивной системы и функции гипоталамических отделов головного мозга целесообразно применение следующей терапии.

Противосудорожная терапия

Карбамазепин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 3—4 нед, затем 0,1 г на ночь, 4—6 нед, затем 0,05 г на ночь 4—6 нед **или**
Магния сульфат, 25% р-р, в/м 50 мл через сутки, 5 инъекций **или**
Фенитоин внутрь 0,0585 г (1/2 табл.) 1 р/сут, 3—4 нед (в дальнейшем длительность и доза ЛС подбираются с учетом динамики ЭЭГ 1 раз в 20—30 дней).

Терапия ноотропными ЛС

Гинкго билоба внутрь 1 табл. 3 р/сут, 1—2 мес **или**
Пирацетам внутрь 0,2 г 2 р/сут, 1 мес.

Витаминотерапия

Пиридоксин в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

\+

(чередовать)

Тиамин в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

или

Поливитамины внутрь 1 драже 2 р/сут, 1 мес.

Терапия диуретиками

Ацетазоламид внутрь 1 табл. 2 р/сут, 3—4 нед (преимущественно у пациенток с внутричерепной гипертензией) ***или***
Спиронолактон внутрь 25—50 мг 1 р/сут, 2—4 нед.

Гормональная терапия

При нарушениях менструального цикла по типу олигоменореи допустимо назначение гормональных ЛС (микродозированных КПК или гестагенов).

При олигоменорее и нормальном или слегка сниженном уровне эстрадиола в отсутствие преобладания ЛГ над ФСГ (индекс ЛГ/ФСГ менее 2):

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го дня менструального цикла, 10 сут, 1—6 мес ***или***
Прогестерон 100 мг 3 р/сут с 16-го дня менструального цикла, 10 сут, 3—6 мес.

При олигоменорее на фоне выраженной гипоэстрогении, как и при абсолютной гиперэстрогении и индексе ЛГ/ФСГ более 2—2,5:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3—6 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:
- улучшение самочувствия;
- уменьшение выраженности клинических проявлений;
- нормализация лабораторных показателей.

Побочные эффекты лечения

Возможно редкое возникновение типичных побочных реакций, характерных для того или иного ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения
- применение гормональных ЛС с целью регуляции менструального цикла без адекватного предварительного лечения дисфункции диэнцефальных структур мозга;
- длительное (более 3—6 месяцев) гормональное лечение;
- применение высокодозированных КПК, содержащих более 30 мкг этинилэстрадиола в 1 таблетке.

Прогноз

Для ГСПП характерно длительное, упорное течение с рецидивами.

При длительном (не менее 0,5—1 года) лечении восстановление менструального цикла возможно у 60% пациенток.

Прогностически неблагоприятным признаком является прогрессирование гирсутизма и инсулинорезистентности.

Литература

1. *Бондаренко Е.С., Ширеторова Д.Ч., Эдельштейн Э.А. Вегетативные синдромы у детей (диагностика и лечение): Методические рекомендации. М., 1990.*
2. *Брин И.Л., Бахтеев К.К., Долженко И.С., Мизерова Т.С. Возможности коррекции нарушений менструального цикла у девочек с диэнцефальным синдромом нейротропными препаратами. IV Всероссийская конференция по детской и подростковой гинекологии «Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии». М., 2000; с. 80.*
3. *Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Долженко И.С. Особенности нервно-психического развития девушек с дисменореей. II Международная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения А.Р. Лурия. М., 2002; с. 20.*
4. *Брин И.Л. Клинико-неврологические особенности девушек-подростков с на-*

рушением менструального цикла. Материалы VIII съезда неврологов России. Казань, 2001; 7—8.
5. Заболевания вегетативной нервной системы: Руководство для врачей. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицина, 1991.
6. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2001.
7. Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления: Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: Мед. информагентство, 1997; 214—329.
8. Мириманова Р.П. Состояние репродуктивной системы при гипоталамическом синдроме пубертатного периода у девочек: Автореф. дис. ... д.м.н. Ереван, 1986.
9. Мкртумян А.М. Ожирение — эпидемия XXI века: Материалы научно-практ. семинара «Ожирение. Современные подходы к терапии». Новосибирск, 2000; 2—23.
10. Неврология для врачей общей практики. Под ред. А.М. Вейна. М.: Эйдос Медиа, 2001.
11. Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. Н.Т. Старковой. СПб.: Питер, 1996.
12. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Русфармамед, 1995.
13. Шварков С.Б. Особенности вегетативной дистонии у детей. В кн.: Заболевания вегетативной нервной системы. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицина, 1991.
14. Ширеторова Д.Ч. Синдром вегетодистонии у детей: Учебное пособие. М., 1998.
15. Brin I.L., Bakhteev K.K., Dolzhenko I.S., Mizerova T.S. Neurological approach to the therapy of menstrual function disorders in girls with diencephalic syndrome. VIII European Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology. Prague 2000; p. 53.

Глава 38. Дисменорея у подростков

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Мастодинон.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Беллатаминал.

Дисменорея (альгоменорея) — нарушение менструаций, выражающееся в резких схваткообразных или ноющих болях внизу живота, в поясничной и крестцовой областях, сопровождающееся общим недомоганием.

Дисменорея у подростков — одно из весьма распространенных гинекологических заболеваний и является причиной частых пропусков занятий в школе, нарушений социальной жизни.

Эпидемиология

Приводимая в публикациях частота дисменореи варьирует от 43 до 90%.

Классификация

Согласно патогенетической классификации, выделяют **первичную** (эссенциальную, идиопатическую, функциональную) и **вторичную** (приобретенную, органическую) **дисменорею**.

В зависимости от скорости прогрессирования процесса различают:

- компенсированную дисменорею — выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций на протяжении времени не изменяются;
- декомпенсированную дисменорею — отмечается нарастание интенсивности боли с каждым годом.

Этиология и патогенез

Обязательным атрибутом **функциональной** дисменореи является отсутствие органической патологии половых органов.

К возникновению **вторичной дисменореи** может привести целый ряд заболеваний и состояний:

- наружный и внутренний генитальный эндометриоз;
- пороки развития матки и влагалища;
- воспалительные заболевания придатков и самой матки;

- миома матки;
- опухоли матки и ее придатков;
- спаечный процесс в малом тазу и т.д.

Считается, что в патогенезе дисменореи основное значение принадлежит врожденному или приобретенному нарушению синтеза и обмену эйкозаноидов.

Накапливающиеся вследствие усиленного образования или замедленной деградации простагландины и тромбоксаны вызывают нарушение сократительной деятельности миометрия, приводя к спастическим сокращениям матки. В этих условиях происходит перенасыщение миофибрилл и мышечных клеток эндотелия биологически активными веществами и ионами кальция. Развивающаяся при этом стойкая дистония миометрия последовательно обусловливает нарушение маточного кровотока, ишемию матки и формирование стойкой боли.

В настоящее время обсуждается также гормональная теория возникновения дисменореи, согласно которой дисменорея объясняется чрезмерным действием эстрогенов при недостаточном количестве прогестерона.

Клинические признаки и симптомы

Основным клиническим проявлением дисменореи являются циклически появляющиеся во время менструации боли внизу живота.

Первичная дисменорея появляется, как правило, через 1,5—2 года после менархе, т.е. по времени совпадает со временем установления овуляторных циклов.

Болезненные менструации у девочек часто сопровождаются различными нарушениями менструального цикла и предменструального синдрома (ПМС) *(см. главу «Синдром предменструального напряжения»)*.

Нередко дисменорее сопутствуют следующие экстрагенитальные заболевания и состояния:

- вегетативно-сосудистая дистония;
- пролапс митрального клапана;
- дискинезия желчевыводящих путей;
- миопия;
- сколиоз;
- плоскостопие.

Степень тяжести дисменореи определяют с учетом критериев, представленных в **таблице 38.1**.

Таблица 38.1. Критерии тяжести дисменореи (Делигеороглу Э., Арвантинос Д.И., 1996)

Степень тяжести	Работоспособность	Системные симптомы	Эффективность обезболивающих ЛС
0 степень — менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижается	Отсутствуют	Обезболивающие ЛС не требуются
I степень — слабовыраженные боли во время менструации, очень редко приводящие к снижению активности девушки	Снижается редко	Отсутствуют	Обезболивающиеся ЛС требуются редко
II степень — повседневная активность снижена, редко отмечается пропуск занятий в школе, т.к. обезболивающие ЛС оказывают хороший эффект	Умеренно снижена	Единичные	Прием обезболивающих ЛС необходим и дает хороший эффект
III степень — повседневная активность резко снижена, имеются вегетативные симптомы (головная боль, быстрая утомляемость, тошнота, диарея и т.д.)	Резко снижена	Возникают часто	Обезболивающие ЛС малоэффективны

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз дисменореи может быть установлен на основании результатов комплексного клинико-лабораторного обследования, позволяющего исключить различные причины болей внизу живота, не связанные с менструацией.

Обследование должно включать:

- анализ клинико-анамнестических особенностей заболевания — позволяет уточнить время возникновения, продолжительность болей, связь их возникновения с менструальным циклом (как правило, первые 3 дня от начала менструации, реже боли начинаются за 1—2 дня до ожидаемой менструации);
- диагностическую пробу с НПВС в дни болезненной менструации — при купировании боли в первые часы приема ЛС, стойком положительном эффекте высока вероятность первичной дисменореи, связанной с избыточной продукцией эйкозаноидов;
- изучение вегетативного статуса и психоэмоциональных особенностей пациентки — необходимо оценивать вегетативный статус пациентки: симпатический, парасимпатический, смешанный, что в свою очередь определяет различные типы реагирования на боль у разных девушек;
- гинекологическое исследование с забором материала для бактериологического исследования — позволяет исключить инфекционный фактор как возможную причину хронических воспалительных процессов в органах малого таза и, соответственно, одного из вариантов вторичной дисменореи;
- клинический и биохимический анализы крови с определением содержания микроэлементов — позволяет выявить дефицит магния как неотъемлемый критерий врожденной дисплазии соединительной ткани. Именно дисплазия соединительной ткани сопровождается неполноценностью полового аппарата, проявляющегося избыточным перегибом матки вперед или назад, седловидной или двурогой маткой, а также «перепончатой» дисменореей, при которой функциональный слой эндометрия отторгается крупными пластами или целиком. При этих состояниях эндо- и миометрий длительно сохраняют свойства продуцировать простагландины, поддерживая выраженное ощущение боли;
- гормональное исследование (определение соотношения эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови во II фазу менструального цикла);
- УЗИ органов малого таза в I и II фазы цикла;
- реоэнцефалографию, ЭЭГ;
- ЭКГ, ЭхоКГ.

Лапароскопию и гистероскопию следует проводить только по показаниям и в условиях стационара (при подозрении на внутренний или наружный эндометриоз, полип эндометрия, внутриматочные синехии; для уточнения состояния внутренних половых органов при длительном течении воспалительного процесса органов малого таза в анамнезе).

Дифференциальный диагноз

Дисменорею необходимо дифференцировать от следующих заболеваний:

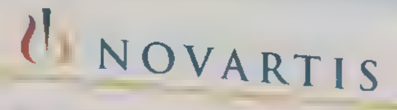
- острого аппендицита;
- перекрута кисты яичника;
- апоплексии яичника;
- патологии толстой кишки.

Об **остром аппендиците** свидетельствуют следующие характерные признаки:

- отсутствие связи с менструальным циклом;
- постепенное нарастание болевого синдрома;
- признаки раздражения брюшины;
- нередко повышение температуры тела;
- лейкоцитоз;
- отсутствие болезненных ощущений матки при ректоабдоминальном исследовании.

Для **перекрута кисты яичника** и апоплексии яичника существует целый ряд характерных диагностических признаков, позволяющих поставить диагноз в максимально короткие сроки *(см. главы «Функциональные кисты яичников в дет-*

1. Насонова В.А. Диклофенак натрия (вольтарен®): "золотой стандарт" среди неселективных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum 2004 Том 04, N 2.
2. Межевитинова Е.А. Диклофенак калия в лечении первичной дисменореи. Consilium Medicum 2004. Том 04, N 2.
3. The regulatory peptide letter. A quarterly clinical review. 2001, 7:4.
4. Mehlisch DR, Markenson J, Schnitzer TJ. The Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Acute Pain. Cancer Control. 1999 Mar; 6(2 Suppl 1): 5-9.
5. Ofman JJ, Maclean CH, Straus WL, et al. Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum. 2003 Aug 15; 49(4): 508-18.
6. Luthman J, Kay NH, White JB. The morphine sparing effect of diclofenac sodium following caesarean section under spinal anaesthesia. Int J Obstet Anesth. 1994 Apr; 3(2): 82-6.
7. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. Br Med J. 1996; 312: 1563-6.
8. Babic-Naglic D. [Voltaren - the gold standard]. Reumatizam. 2000; 47(2): 29-31.



ском возрасте», «Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела»).

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения:

- устранение выраженного болевого синдрома;
- нормализация состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса пациентки;
- устранение либо облегчение симптомов основных органических причин дисменореи (внутреннего генитального эндометриоза, острых и хронических воспалительных процессов в органах малого таза);
- нормализация менструального цикла (при нарушенном ритме или при недостаточности лютеиновой фазы).

Базисная терапия при первичной дисменорее зависит от тяжести заболевания.

Альтернативная терапия при первичной дисменорее (вне зависимости от степени тяжести) включает:

Зафирлукаст внутрь 20 мг 2 р/сут, начиная за 2—3 сут до дня предполагаемой менструации и продолжая 1—2 сут после ее начала, 6—12 мес ***или***

Монтелукаст внутрь 10 мг 1 р/сут, начиная за 2—3 сут до дня предполагаемой менструации и продолжая 1—2 сут после ее начала, 6—12 мес.

Лечение **вторичной дисменореи** осуществляют в рамках лечения основного заболевания.

Дисменорея легкой формы

При легкой форме дисменореи, преобладании смешанного и парасимпатического варианта вегетативной нервной системы на фоне отсутствия отклонений гормонального статуса:

Диклофенак калия внутрь при появлении первых симптомов 0,5—2 мг/кг/сут за 1—3 приема, дозу подбирают индивидуально, в соответствии с выраженностью боли в дни менструации ***или***

Диклофенак натрия внутрь при появлении первых симптомов 0,5—2 мг/кг/сут за 1—2 приема или в прямую кишку 25—50 мг 1—2 р/сут, дозу подбирают индивидуально, в соответствии с выраженностью боли в дни менструации ***или***

Нимесулид внутрь 100 мг 3 р/сут, начиная за 2—3 сут до дня предполагаемой менструации и продолжая 1—2 сут после ее начала, не менее 6—12 циклов

\+

Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/эрготамин внутрь 1 табл.

Диклофенак **(Вольтарен)** обладает выраженной анальгезирующей активностью, сопоставимой с опиоидными анальгетиками [Am Fam Physician 2005; 71: 285—291, 292], и эффективно устраняет при дисменорее боль внизу живота, сопутствующую головную боль [Ther Hung. 1992; 40 (4): 185—188] и боль в нижней части спины [Gynecol Endocrinol. 2002 Feb; 16 (1): 39—43]. В двойных слепых исследованиях показано достоверное снижение интенсивности менструальных кровотечений под влиянием диклофенака. Препарат хорошо переносится больными и сопряжен с относительно низким риском желудочно-кишечных осложнений [Arthritis Rheum. 2003 Aug 15; 49 (4): 508—518; Br. Med. J. 1996; 312: 1563—1566]. Наличие разнообразных лекарственных форм, в т.ч. быстрого (калиевая соль диклофенака, Вольтарен рапид) и пролонгированного действия (Вольтарен ретард), позволяет успешно применять диклофенак как для купирования болевого синдрома, так и с профилактической целью и удовлетворять потребностям всех пациентов. По соотношению клинической эффективности, безопасности и стоимости лечения диклофенак может считаться лидером среди НПВС [Consilium Medicum 2004; 4 (2)].

18—1702

3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

±

Женьшеня экстракт внутрь 15—30 капель 2 р/сут, 2—3 мес ***или***
Лимонника плод, настойка, внутрь 15—30 капель 2 р/сут, 2—3 мес ***или***
Пирацетам[1] *внутрь 400—800 мг/сут, 1,5—2 мес* ***или***
Элеутерококка корневища и корни, экстракт, внутрь 15—30 капель 2 р/сут, 2—3 мес.

При мастодинии и масталгии:

Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения с допаминергическим действием 30 капель или 1 табл. 2 р/сут, не менее 3 мес, без перерыва во время менструации (улучшение наступает, как правило, через 6 нед).

У пациенток с жалобами на частые головокружения, повышенную раздражительность возможно применение гомеопатических ЛС.

Дисменорея средней степени тяжести

При дисменорее средней степени тяжести и преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы на фоне недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла (при дисменорее на фоне внутреннего эндометриоза) или с 16-го по 25-й день менструального цикла (при недостаточности лютеиновой фазы, в т.ч. и на фоне идиопатической гиперпролактинемии), 6—9 мес ***или***
Прогестерон во влагалище 200 мг/сут, 6—9 мес (при выраженных нарушениях функции ЖКТ, некомпенсированной дискинезии желчевыводящих путей)

+

Винпоцетин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 3—4 мес, с 2-месячными перерывами между курсами (2 курса в год)

±

Карбамазепин[1] *внутрь 100—200 мг 2 р/сут, 1—2 мес* ***или***
Фенитоин[1] *внутрь 1/2—1 табл. (0,117 г) 1—2 р/сут, 1—2 мес.*

Тяжелая дисменорея

При тяжелой дисменорее и парасимпатической направленности тонуса вегетативной нервной системы:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес ***или***
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес

+

Аскорбиновая кислота внутрь 1 г/сут с 16-го по 1-й день последующего менструального цикла, 2—3 мес

+

Витамин Е внутрь 400 мг/сут с 18-го по 3-й день последующего менструального цикла, 2—3 мес

+

Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид[2] *внутрь 1—2 табл. 3 р/сут, 2—3 мес с 1—2-месячными перерывами (3—4 курса в год).*

В качестве **альтернативных ЛС** по стандартным схемам могут применяться гестагены:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла (при дисменорее на фоне внутреннего эндометриоза) или с 16-го по 25-й день менструального цикла (при недостаточности лютеиновой фазы,

[1] При жалобах на снижение памяти, внимания, эмоциональную лабильность.

[1] При наличии пароксизмальной активности по данным ЭЭГ.
[2] 2 табл. 3 р/сут назначают при дефиците магния; при этом необходимо периодическое определение магния в сыворотке крови.

в т.ч. и на фоне идиопатической гиперпролактинемии), 6—9 мес **или**
Прогестерон во влагалище 200 мг/сут, 6—9 мес (при выраженных нарушениях функции ЖКТ, некомпенсированной дискинезии желчевыводящих путей).

Оценка эффективности лечения

Лечение считается эффективным в том случае, если оно позволило добиться установленных целей

См. «Клинические рекомендации».

Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном, необоснованном применении **неселективных ингибиторов циклооксигеназы** возможно развитие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Длительное применение **КПК** может привести к развитию синдрома гиперторможения яичников, а также к выраженной прибавке массы тела (особенно у девушек с нарушениями углеводного обмена).

Ошибки и необоснованные назначения

Нецелесообразно применение анальгетиков, в т.ч. центрального действия у пациенток с первичной дисменореей, обусловленной гиперпростагландинемией.

При хорошем обезболивающем эффекте селективных ингибиторов циклооксигеназы типа 2 нет необходимости применения в лечебных целях гормональных ЛС.

Прогноз

При уточнении этиологии дисменореи и своевременно начатой терапии выявленных нарушений прогноз в отношении дальнейшей репродуктивной функции благоприятный.

Литература

1. *Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2002.*
2. *Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2003.*
3. *Гайнова И.Г., Уварова Е.В., Ткаченко Н.М., Кудрякова Т.А. Дифференцированный подход к лечению дисменореи с нейровегетативными проявлениями у девушек. Гинекология, 2001; 4: 130—132.*
4. *Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2001.*
5. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2001.*

Глава 39. Задержка полового развития

Задержка полового развития (ЗПР) — запаздывание появления признаков полового созревания более чем на 2 года от среднего возраста возникновения последних в популяции.

Распространенность ЗПР в популяции составляет 0,5—0,8%. В структуре гинекологической заболеваемости у подростков частота ЗПР варьирует от 14 до 33%.

В зависимости от происхождения выделяют следующие формы ЗПР:

- центрального происхождения;
- яичникового происхождения.

Задержка полового развития центрального происхождения

Указатель описаний ЛС

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Мастодинон.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Агнукастон.

Эпидемиология

ЗПР центрального происхождения — одно из наиболее часто встречающихся в детской гинекологии заболеваний, которое наблюдается у 28% пациентов с гипогонадизмом.

Классификация

В зависимости от уровня поражения структур ЦНС выделяют следующие **формы ЗПР центрального происхождения**:

- гипоталамические формы;
- гипофизарные формы.

Такое разграничение имеет значение для определения тактики лечения.

Этиология и патогенез

ЗПР центрального происхождения — следствие задержки развития центральных механизмов регуляции функции яичников; секреция гонадотропных гормонов при этом остается низкой. Дефицит гонадотропинов может быть обусловлен функциональными нарушениями или органическими поражениями гипоталамуса и гипофиза.

К ЗПР центрального происхождения могут привести следующие заболевания и состояния:

- воспалительные заболевания головного мозга (энцефалит, менингит, абсцессы) и септические состояния;
- аденомы гипофиза;
- повреждения гипоталамо-гипофизарной области (черепно-мозговые травмы, операции);
- сосудистые нарушения (аневризмы, деструктивные процессы и др.);
- функциональные гипоталамо-гипофизарные нарушения, возникающие вторично на фоне:

— сахарного диабета;
— голодания;
— нервной анорексии;
— хронической почечной недостаточности;
— других экстрагенитальных заболеваний;
- наследственно обусловленные заболевания, протекающие с симптомами ЗПР:
  — синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля;
- болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена — одна из форм гистиоцитоза X;
- врожденная гипоплазия гипофиза и т.д.

Клинические признаки и симптомы

Клинические критерии ЗПР центрального происхождения:

- отсутствие или недоразвитие вторичных половых признаков в возрасте 13—14 лет;
- отсутствие менструаций в возрасте 15—16 лет;
- гипоплазия наружных и внутренних половых органов;
- атрофический тип вагинального мазка.

При заболевании без нарушения функции гормона роста девочки имеют нормальный рост, при пангипопитуитаризме для пациенток характерна низкорослость.

Описанные клинические проявления гипоэстрогенного состояния обычно сочетаются с **другими проявлениями неврологической патологии**:

- снижением зрения;
- нарушениями терморегуляции;
- хроническими головными болями и т.д.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обследования, необходимые для постановки диагноза:

- антропометрия;
- гормональное исследование: определение уровня в сыворотке крови ЛГ, пролактина, ФСГ, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, ДЭА-С, кортизола, ТТГ, свободного трийодтиронина (T_3) и T_4;
- исследование полового хроматина и кариотипа;
- УЗИ органов малого таза, щитовидной железы;
- рентгенография черепа;
- определение биологического (костного) возраста;
- МРТ головного мозга с контрастированием;
- ЭЭГ;
- консультация невролога, психотерапевта и других специалистов по показаниям;
- проба с агонистами ГнРГ: трипторелин в/в 100 мкг однократно.

Проба считается положительной, если в ответ на введение ЛС на 30—45-й минуте исследования отмечается увеличение концентраций ЛГ и ФСГ в крови не менее чем в 3 раза.

При отрицательной пробе диагностируется гипофизарная форма ЗПР, положительная свидетельствует о сохранной функции гипофиза и поражении гипоталамических структур.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ЗПР центрального происхождения проводят с задержкой полового развития яичникового происхождения.

Клинические рекомендации

Тактика лечения определяется индивидуально и зависит от выявленных этиологических факторов, формы ЗПР, результатов проведенного обследования.

Обязателен комплексный подход.

В первую очередь, по возможности, необходимо проведение терапии заболеваний, послуживших причиной развития гипоталамо-гипофизарной недостаточности *(см. «Этиология и патогенез»)*.

При алиментарной недостаточности показаны полноценное питание и нормали-

зация МТ, устранение чрезмерных физических или эмоциональных нагрузок и т.д.

Гипоталамическая форма задержки полового развития

Витаминотерапия и терапия ЛС, улучшающими мозговой кровоток и высшую нервную деятельность

При гипоталамической форме ЗПР и сохранной гормональной функции гипофиза (проба с агонистами ГнРГ положительная) показана терапия, направленная на улучшение деятельности ЦНС в циклическом режиме до нормализации функции гипоталамических структур мозга:

Аскорбиновая кислота внутрь 0,5 г 2 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес, 2—3 курса в год

\+

Витамин Е внутрь 200—400 мг/сут, 3 мес, 2—3 курса в год

\+

Магния лактат/пиридоксин внутрь 1 табл. 2 р/сут, 3 мес, 2—3 курса в год

\+

Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес, 2—3 курса в год

\+

Винпоцетин внутрь 5 мг 3 р/сут, 1 мес, 2—3 курса в год **или**
Глицин внутрь 100 мг 3 р/сут, 1—3 мес, 2—3 курса в год **или**
Пирацетам внутрь 400 мг 2 р/сут, 1 мес, 2—3 курса в год.

Могут также быть назначены **ЛС с противосудорожной активностью**:

Карбамазепин внутрь 100 мг 1 р/сут на ночь, 2—4 мес.

Заместительная гормональная терапия

В целях улучшения положительной обратной связи гипоталамических структур проводится циклическая ЗГТ в течение 3—6 месяцев:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут или гель, нанести на кожу живота или ягодиц 1 мг 1 р/сут, непрерывно **или**
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно **или**
Этинилэстрадиол внутрь 25—50 мкг/сут, непрерывно

\+

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла **или**
Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла.

Фитотерапия и терапия гомеопатическими ЛС

Как альтернатива описанной терапии могут применяться **растительные** и **гомеопатические ЛС**:

Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения (30 капель или 1 табл. 2 р/день) не менее 3 мес, без перерыва во время менструации (капли немного разбавляют водой или другой жидкостью, табл. принимают с небольшим количеством жидкости) **или**
Прутняка обыкновенного плодов экстракт (40 капель или 1 табл. 1 р/день) утром в течение 3 мес, без перерыва во время менструации (табл. не следует разжевывать).

Гипофизарная форма задержки полового развития

При гипофизарной форме ЗПР и отрицательной пробе с агонистом ГнРГ показано проведение ЗГТ:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут

(затем перерыв 7 суток)

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут

(затем перерыв 7 суток)

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

(затем перерыв 7 суток)

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

\+

(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

или

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут

или

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, 12 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиол/норэтистерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиол внутрь 1 мг 1 р/сут, 6 сут.

В последующем при желании женщины забеременеть проводится терапия бесплодия, включая ЗГТ и стимуляцию овуляции.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- развитие вторичных половых признаков;
- феминизация фигуры;
- появление самостоятельных менструаций.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты применения **витаминов** — аллергические реакции.

Побочные эффекты применения **гормональных ЛС** подробно описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

В отношении развития вторичных половых признаков прогноз благоприятный, в отношении беременности — сомнительный.

Задержка полового развития яичникового происхождения

Указатель описаний ЛС

Для ЗПР яичникового происхождения характерно выраженное несоответствие физического и полового развития календарному возрасту пациенток.

Эпидемиология

Наиболее частой причиной ЗПР яичникового происхождения является дисгенезия гонад — достаточно редкая патология, выявляемая у 1 на 10 000—12 000 живорожденных детей. Однако, несмотря на редкость, это заболевание представляет существенную проблему для врачей различных специальностей. Распространенность **«чистой» формы дисгенезии гонад** с женским кариотипом (46XX) составляет 1:30 000—35 000 рожденных девочек, а с мужским кариотипом (46XY) — 1:100 000 рожденных девочек.

Классификация

Выделяют следующие **этиопатогенетические формы ЗПР яичникового происхождения**:

- дисгенезия гонад:
  - синдром Шерешевского—Тернера (полная или частичная моносомия по хромосоме X);
  - «чистая» форма дисгенезии гонад при кариотипе 46XX и 46XY (синдром Свайера);
  - смешанная (асимметричная) форма дисгенезии гонад;
- синдром резистентных яичников;
- синдром истощения яичников;
- синдром постовариэктомии;
- XY реверсия пола (неполная форма тестикулярной феминизации, незавершенная маскулинизация).

Этиология и патогенез

Как уже отмечалось выше, наиболее часто причиной ЗПР яичникового происхождения является **дисгенезия гонад** вследствие ранней остановки гонадогенеза, произошедшей до дифференцировки первичных гонад. Общим патогенетическим признаком для всех форм гонадной ЗПР является высокий уровень ЛГ и особенно ФСГ при низком содержании эстрогенов в плазме крови.

Помимо кариологических и истинно генетических дефектов, дисгенезию гонад может вызвать и ряд **эпигенетических факторов**:

- метаболические дефекты, в т.ч. индуцированные гормонами матери и плода;
- экологические катастрофы;
- физические и химические вредные факторы;
- вирусные, инфекционные и паразитарные болезни;
- применение цитотоксических ЛС и другие ятрогенные воздействия.

К метаболическим расстройствам, сопровождающимся первичной яичниковой недостаточностью, относится дефицит 17—20-десмолаз, 17α-гидроксилазы, галактоземия и миотоническая мышечная дистрофия (болезнь Штейнерта).

Клинические признаки и симптомы

Синдром Шерешевского—Тернера характеризуется широким диапазоном хромосомных аномалий.

Для пациенток с этим заболеванием характерны:

- коренастое телосложение и неправильная осанка;
- непропорционально большая щитообразная грудная клетка с широко расставленными сосками неразвитых молочных желез;
- вальгусная девиация локтевых и коленных суставов;
- аплазия фаланг;
- множественные родимые пятна или витилиго;
- гипоплазия IV и V фаланг и ногтей.

Нередко встречается короткая «шея сфинкса» с крыловидными складками кожи (ластовидная шея), идущими от ушей до плечевого отростка, и низкая линия роста волос на шее.

Характерны изменения костей лицевого черепа по типу рыбьего рта или птичьего профиля за счет микро- и ретрогнатии, деформация зубов.

Черты лица изменены за счет косоглазия, эпикантуса, птоза и деформации ушных раковин.

Возможны нарушение слуха, врожденные пороки сердца, аорты и мочевыделительных органов, встречаются гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, часто пациентки страдают сахарным диабетом.

При стертых формах большинство стигм дисэмбриогенеза не определяется.

Однако даже при нормальном росте пациенток можно обнаружить неправильную форму ушных раковин, высокое небо, низкий рост волос на шее и гипоплазию IV и V фаланг рук и ног.

Вторичные половые признаки у пациенток, не получающих адекватную терапию, не появляются. В отсутствие молочных желез возможно скудное оволосение лобка и подмышечных впадин.

Строение наружных и внутренних половых органов женское, однако большие и малые половые губы, влагалище и матка резко недоразвиты.

У пациенток с **«чистой» формой дисгенезии гонад** при резко выраженном половом инфантилизме отсутствуют соматические аномалии развития.

Для **синдрома Свайера** характерно отсутствие лобкового и подмышечного оволосения, нередко отмечаются проявления гиперандрогении, чаще гипертрихоз верхней губы и конечностей, снижение тембра голоса, высокая степень вирилизации наружных половых органов от клитоломегалии до наличия урогенитального синуса.

«Смешанная» форма дисгенезии гонад относится к особой форме **интерсексуальных расстройств**. Больные чаще всего имеют женский фенотип с различной степенью андрогенизации. Однако описаны случаи фенотипических мужчин с наличием в брюшной полости матки и маточных труб.

У большинства пациенток со «смешанной» формой дисгенезии гонад при цитогенетическом исследовании выявляют кариотип X0/XY или XY, но чаще всего определяется мозаицизм типа X0/XY, X0/XY/XX.

К этой же группе расстройств относятся случаи синдрома Шерешевского—Тернера с маскулинизацией при кариотипе 45X/46XY, для которых характерна гипертрофия клитора и рост волос по мужскому типу.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании результатов комплексного обследования, которое включает:

- оценку степени физического и полового развития, антропометрию;
- исследование кариотипа и полового хроматина;
- микроскопическое исследование отделяемого влагалища;
- гормональное исследование (определение в сыворотке крови уровней ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, кортизола, ТТГ, свободного T_3, свободного T_4);
- вагино- и кольпоскопию;
- УЗИ органов малого таза, молочных желез, ЩЖ;
- рентгенографию кистей и лучезапястных суставов с определением костного возраста;
- денситометрию;
- рентгенорафию черепа;
- консультацию других специалистов (по показаниям).

Общие для всех форм ЗПР яичникового происхождения **лабораторные критерии**:

- высокий уровень гонадотропинов (уровень ФСГ в 5—6,5, а ЛГ — в 1,5—2 раза превосходит предовуляторный пик в менструальном цикле женщины репродуктивного возраста);
- низкое содержание эстрогенов.

Гипергонадотропный гипогонадизм легко диагностировать по повышенной концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови при однократном исследовании.

Для постановки правильного диагноза разных форм дисгенезии гонад необходимо исследование полового хроматина и определение кариотипа.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику дисгенезии гонад проводят со следующими состояниями:

- центральной формой ЗПР;
- конституциональной задержкой роста и полового развития, при которой низкий для хронологического возраста рост соответствует костному возрасту, содержание гонадотропинов и половых стероидов в сыворотке крови соответствует препубертатному, а позднее — пубертатному возрасту. Кариотип женский;
- яичниковыми формами аменореи (*см. главу «Вторичная аменорея»*).

Клинические рекомендации

В связи с высоким риском малигнизации гонад при наличии хромосомы Y необходимо их оперативное удаление в основном лапароскопическим доступом.

В отсутствие хромосомы Y в кариотипе или после оперативного удаления гонад при ее наличии проводят ЗГТ.

Основные цели ЗГТ:

- феминизация фигуры, развитие оволосения, соответствующего полу, молочных желез, матки;
- подавление уровня гонадотропинов;
- поддержание циклических изменений в эндометрии с менструальноподобной реакцией;
- профилактика эстрогендифицитных состояний (остеопороза, метаболических нарушений, урогенитальных расстройств);
- социальная и психологическая адаптация.

В качестве **I этапа терапии** пациенткам с костным возрастом от 4 до 11 лет показаны синтетические аналоги гормона роста или анаболические стероидные ЛС:

Нандролон в/м 25—50 мг 1 раз в 3—4 нед, повторный курс через 8 нед после последней инъекции ***или***
Соматропин п/к 0,14 МЕ/кг (4,3 МЕ/м²) 1 р/сут.

Эти ЛС назначаются эндокринологом при выявлении недостаточности гормона

роста под контролем рентгенографии черепа или томографии головного мозга.

Лечение прекращают при достижении пациенткой роста, достаточного для взрослого человека, или при закрытии эпифизов трубчатых костей.

При применении синтетических аналогов гормона роста одновременно назначают препараты кальция.

В качестве **альтернативного лечения** может быть использована схема неспецифической стимуляции роста:

Ретинол внутрь 5000 МЕ 3 р/сут, 1 мес

+

(после окончания курса)

Глутаминовая кислота внутрь за 15—30 мин до еды 1 г 3 р/сут, 1 мес

+

(после окончания курса)

Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, 1 мес

+

Аскорбиновая кислота внутрь после еды 100— 200 мг 1 р/сут, 1 мес

+

(после окончания курса)

Поливитамины 1 табл. 1 р/сут, 2 мес

+

(после окончания курса)

Витамин Е внутрь 200 мг 1 р/сут, 1 мес

+

(после окончания курса)

Клонидин внутрь 0,075 мг на ночь, 2 мес.

На фоне вышеуказанной терапии дополнительно назначают:

Левотироксин натрий внутрь 25 мкг 1 р/сут, 8 мес

+

Маточное молочко 1 табл. 3 р/сут, 8 мес

+

Отвар корня петрушки 3 ст. л. 2 р/сут, по 10 сут в течение 8 мес.

На II этапе терапии при «типичной» форме у пациенток с костным возрастом 11—12,5 года наиболее целесообразно применение натуральных эстрогенов до появления первой менструальноподобной реакции:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно, или пластырь, приклеить на кожу 1 р/нед **или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно **или**

Этинилэстрадиол внутрь 25— 50 мкг/сут, непрерывно.

В последующем длительно, по крайней мере на протяжении всего репродуктивного периода жизни, применяют следующие схемы **ЗГТ**:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут или гель, нанести на кожу живота или ягодиц 1 мг 1 р/сут, постоянно

+

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут.

Применение эстрадиола в виде геля предпочтительно у пациенток с дисгенезией гонад старше 18 лет, страдающих заболеваниями ЖКТ или гепатобиллиарной системы.

При позднем обращении пациенток (старше 16 лет) для быстрого появления вторичных половых признаков и увеличения матки предпочтительна следующая схема ЗГТ:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

+

\+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

\+
(после окончания курса)
Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут.

После достижения желаемого результата возможно изменение режима ЗГТ:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут
(затем перерыв 7 суток)

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут

\+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут
(затем перерыв 7 суток)

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут
(затем перерыв 7 суток)

или

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

\+
(после окончания курса)
Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут.

Пациенткам **с «чистой» и «смешанной» формами дисгенезии гонад**, особенно высокорослым, лечение желательно начинать при костном возрасте 9—11 лет:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

\+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

\+
(после окончания курса)
Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут.

Наряду с системной ЗГТ в целях **профилактики рецидивов атрофического вульвовагинита** показана местная терапия эстрогенами:

Эстриол во влагалище 1 аппликатор 1 р/нед или 1 свеча на ночь 1 р/нед.

Для желающих реализовать свою репродуктивную функцию с целью подготовки к нидации (имплантации) яйцеклетки наиболее приемлемо назначение следующей схемы ЗГТ не менее чем на 3—6 месяцев:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

\+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

\+
(после окончания курса)
Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут.

Вопрос о возможности нидации следует решать при повышении содержания плазменного эстрадиола до значений, превышающих 300 пмоль/л, нормализации уровня ФСГ и ЛГ и при достижении толщины эндометрия более 0,8 см.

Во избежание передозировки и нежелательных побочных эффектов в первые 2 года ЗГТ целесообразно проводить контрольные исследования через короткие, 3-месячные интервалы. Подобная тактика позволяет, кроме того, наладить психологический контакт с пациентками и своевременно корректировать назначаемое лечение.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — достижение целей, поставленных перед ЗГТ *(см. «Клинические рекомендации»)*.

Эти изменения избавляют девушек от осознания неполноценности и способствуют их социальной адаптации.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **синтетических аналогов** гормонов роста возможно развитие гипергликемии. Поэтому эти ЛС следует с осторожностью назначать пациенткам с сахарным диабетом или семейной предрасположенностью к нему.

Другим побочным эффектом применения **соматропина** является угнетение функции ЩЖ; у пациентов с гипотиреозом на фоне приема этих ЛС необходима коррекция дозы левотироксина.

На фоне **ЗГТ** отмечается снижение минеральной плотности костной ткани, угрожающей остеопорозом и переломами костей.

Ошибки и необоснованные назначения

Категорически запрещается назначать ЗГТ пациенткам с кариотипом 46XY до оперативного удаления гонад.

Девушкам с дисгенезией гонад не следует начинать терапию КПК. Пациентки, ранее принимавшие КПК, должны как можно быстрее быть переведены на прием ЛС для ЗГТ.

Не рекомендуется проводить терапию эстрадиолом без добавления гестагенов более 6 месяцев.

Прогноз

Прогноз для всех форм дисгенезии гонад благоприятный при условии длительной ЗГТ до возраста физиологического климактерического периода.

Литература

1. *Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1998; 259—274.*
2. *Гуркин А.Ю. Гинекология подростков. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000; 142—148.*
3. *Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. Пер. с англ. М. Медицина, 1998; 1: 470—496.*
4. *Самохвалова Т.Н. Клиника и терапия задержки полового развития у девочек. Автореф. дис. ... к.м.н. 1990.*
5. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 1998; 136—150.*
6. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. 2-е изд., перераб. М.: Медицина, 1998; 293—306.*
7. *Уварова Е.В., Волобуев А.И, Руднева Т.В., Погорелова А.Б. Заместительная гормонотерапия и состояние костной системы у больных с дисгенезией гонад. В кн.: Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины: Сборник статей. Под ред. В.И. Кулакова. М.: МИК, 2000; с. 55.*
8. *Уварова Е.В. Качество жизни при дисгенезии гонад. В кн.: Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины: Сборник статей. Под ред. В.И. Кулакова. М.: МИК, 2000; с. 63.*
9. *Шаваева В.А. Состояние репродуктивной системы девушек с дисгенезией гонад на фоне гормональной терапии. Автореф. дис. ... к.м.н. 1999.*
10. *Corte F.A., Gumbach M.M., Kaplan S.L. and Reiter E.O. Correlation of LRF-induced LH and FSH release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in abdominal patients: Relation to the restraint of puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 50: 1163.*
11. *Donahou P.K. Crawford J.D. Mixed gonadal dysgenesis pathogenesis and management. J. Pediatr. Surg. 1979; 14: 287—300.*
12. *Reiss A.L., Freund L., Plotnick L., et al. The effects of X monosomy on brain development: monozigotic twins discordant for Turner's syndrome. Ann. Neurol. 1993; 34: 95—107.*

Глава 40. Маточные кровотечения в пубертатном периоде

Указатель описаний ЛС

Маточные кровотечения в пубертатном периоде (МКПП, ювенильные маточные кровотечения) — кровотечения, возникшие в пубертатном периоде жизни женщины (с момента первой менструации до 18 лет).

Эта проблема имеет большое социальное значение, поскольку МКПП являются причиной временной или стойкой утраты трудоспособности и влияют на будущую репродуктивную способность пациенток.

Эпидемиология

Частота МКПП в структуре гинекологических заболеваний варьирует от 10 до 37,3%.

Классификация

В зависимости от функциональных и морфологических изменений в яичниках выделяют **овуляторные** и **ановуляторные** маточные кровотечения. В пубертатном периоде наиболее часто встречаются ановуляторные кровотечения.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют следующие **формы МКПП**:

- обильные кровотечения в начале менструального периода;
- пубертатные меноррагии;
- пубертатные кровотечения.

В зависимости от уровня эстрогенов МКПП делятся на **гипо-** и **гиперэстрогенные**.

Этиология и патогенез

Моментами, провоцирующими МКПП, могут оказаться любые неблагоприятные факторы (чаще всего играет роль сочетанное воздействие нескольких из нижеперечисленных):

- бактериальная или вирусная инфекция;
- нарушения витаминного и минерального баланса;
- эмоциональные или физические перегрузки.

В основе патогенеза этого состояния чаще всего лежат:

- нарушение нейроэндокринной регуляции менструального цикла вследствие неполноценности координирующего воздействия гипоталамо-гипофизарной системы;
- незрелость нервно-рецепторного аппарата яичников и матки.

Изменения соотношения стероидных гормонов крови на этом фоне реализуются изменением состояния эндометрия.

Клинические признаки и симптомы

К МКПП относятся маточные кровотечения, возникшие менее чем через 21 день или продолжающиеся более 7 дней, обусловливающие общую потерю крови в объеме более 80 мл.

Чаще всего МКПП возникают после задержки менструации, характеризуются затяжным течением с частыми рецидивами.

Кровяные выделения из половых путей могут быть:

- длительными коричневатыми с периодическим усилением до ярких;
- длительными с короткими светлыми промежутками;
- длительными циклическими..

При длительных и рецидивирующих кровотечениях отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек, слабость, головокружение, быстрая утомляемость, плохой сон.

Очень часто при МКПП выявляют следующие **сопутствующие соматические заболевания**:

- дискенезию и воспаление желчевыводящих путей;
- дисфункцию ЖКТ;
- аллергические заболевания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика МКПП не представляет сложностей, диагноз может быть установлен исключительно на основании характерной клинической картины заболевания.

Однако для исключения различных патологических процессов, в т.ч. заболеваний крови, и подбора адекватной комплексной терапии показано проведение следующих исследований:

- клинического анализа крови;
- гормонального исследования (определение содержания в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, кортизола, свободного T_3, свободного T_4, ТТГ);
- развернутой коагулограммы;
- оценки иммунного статуса;
- микробиологического исследования влагалищного содержимого;
- ПЦР-диагностики ЗППП;
- вагиноскопии, кольпоскопии;
- бимануального ректоабдоминального исследования;
- УЗИ органов малого таза;
- ЭЭГ.

По показаниям может быть выполнена гистероскопия с диагностическим выскабливанием слизистой оболочки полости матки или лапароскопия.

Лапароскопия с биопсией яичников показана при рецидивировании заболевания для современной дифференциальной диагностики. Гистологическое исследование биоптата яичников позволяет установить состояние гонад, а также обнаружить очаги патологической гормональной активности в яичниках. Иногда результаты гистологического исследования биоптатов диктуют необходимость пересмотра тактики дальнейшего ведения больной.

Для определения тактики лечения важно определить тип МКПП.

Диагностические критерии гиперэстрогенного типа МКПП:

- выраженная складчатость влагалища, сочность девственной плевы;
- яркая выраженность симптома «зрачка» и повышенная растяжимость шеечной слизи (более чем на 5 —7 см);
- умеренные, периодически усиливающиеся до обильных, кровяные выделения с примесью слизи;
- клинические и ультразвуковые признаки увеличения размеров матки;

- выраженное стойкое утолщение эндометрия по данным УЗИ (более 1,2 см);
- наличие крупнокистозных включений (1—3,5 см в диаметре) в яичниках по данным УЗИ;
- абсолютное или относительное повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови.

Клинические признаки гипоэстрогенного типа МКПП:

- слабая складчатость и бледность стенок влагалища, истончение девственной плевы;
- слабая выраженность симптома «зрачка» и растяжимость шеечной слизи не более чем на 3—4 см;
- монотонные длительные умеренные или скудные кровяные выделения без примеси слизи;
- клинические и ультразвуковые признаки инфантилизма матки;
- отсутствие или умеренное (0,8—1 см) утолщение эндометрия по данным УЗИ;
- множественные мелкокистозные включения (0,3—0,6 см в диаметре) в обоих яичниках по данным УЗИ;
- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо проводить дифференциальную диагностику МКПП с кровотечениями на фоне заболеваний крови, в пользу которых свидетельствуют следующие особенности:

- подкожные кровоизлияния, вызванные легкими травмами;
- кровотечения из носа и десен;
- упорные маточные кровотечения;
- отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения МКПП:

- остановка кровотечения;
- регуляция менструального цикла;
- коррекция нарушений физического и психического состояния.

Тактика лечения определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

I этап лечения

I этап лечения — остановка маточного кровотечения.

Выбор метода гемостаза определяется общим состоянием пациентки и выраженностью кровопотери.

Гемостатическая терапия

Лечение начинают с симптоматической гемостатической терапии:

Аминокапроновая кислота внутрь 5 г однократно, затем 1 г каждый час в течение не более 8 ч ***или***

Апротинин в/в 100 000 ЕД каждые 2—3 ч, по мере улучшения состояния дозу постепенно уменьшают до 300 000—500 000 ЕД/сут, 3—4 сут ***или***

Кальция хлорид, 10% р-р, в/в 10 мл 1—2 р/сут, 3—4 сут ***или***

Менадиона натрия бисульфит внутрь 15 мг 1 р/сут, 3—4 сут ***или***

Транексамовая кислота внутрь 1—1,5 г 3—4 р/сут или в/в 5 мл 2—4 р/сут, 3—4 сут ***или***

Этамзилат внутрь 500 мг 4 р/сут или в/м 2 мл 2 р/сут, 3—4 сут

±

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/м 0,5 мл 2 р/сут, 3—4 сут ***или***

Окситоцин в/м 5 МЕ 2 р/сут, 3—4 сут.

Метилэргометрин можно назначать в сочетании с этамзилатом, однако при наличии или при подозрении на наличие полипа эндометрия либо миомы от назначения метилэргометрина лучше воздержаться из-за возможности усиления кровяных выделений и возникновения болей внизу живота.

Физиотерапия

Помимо фармакотерапии применяют немедикаментозные методы воздействия.

Могут быть использованы следующие **физиотерапевтические методики**:

- гальванизация синокаротидной зоны;
- вибрационный массаж паравертебральных зон;

- эндоназальная гальванизация;
- эндоназальный электрофорез ионов кальция.

Гормональная терапия

Показания к гормональному гемостазу:

- отсутствие эффекта от симптоматической терапии;
- тяжелая анемия на фоне длительного кровотечения;
- рецидивирующие кровотечения в отсутствие органических заболеваний матки.

Гормональную терапию назначают по следующим схемам:

Эстрадиол внутрь 2 мг 2 р/сут (до остановки кровотечения), затем 2 мг 1 р/сут, общая длительность 21 сут ***или***

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут (до остановки кровотечения), затем 2 мг 1 р/сут, общая длительность 21 сут

+

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут, с 16-го дня приема эстрогенов, 10 сут ***или***

Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут, с 16-го дня приема эстрогенов, 10 сут ***или***

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг по 1/2 табл. каждые 4 ч (до остановки кровотечения), затем снижение дозы по 1/2 табл./сут до 1 табл./сут, общая длительность 21 сут ***или***

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/150 мкг по 1/2 табл. каждые 4 ч (до остановки кровотечения), затем снижение дозы по 1/2 табл./сут до 1 табл./сут, общая длительность 21 сут.

Терапия препаратами железа

При выраженной анемии назначаются препараты железа:

Железа глюконат/марганца глюконат/меди глюконат внутрь в виде р-ра взрослым: 100—200 мг железа в сут, подросткам из расчета 5—7 мг/кг массы тела в сут в 2—4 приема ***или***

Железа сульфат[1]/аскорбиновая кислота внутрь 100 мг/60 мг (1 табл.) 2 р/сут, или 80 мг/30 мг 1—2 р/сут или 50 мг/30 мг 1—2 р/сут, 8 нед после нормализации уровня гемоглобина.

Критерием эффективности проводимого лечения препаратами железа служит появление ретикулярного криза (повышение числа ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем) с последующим увеличением уровня гемоглобина. В этом случае терапию продолжают в суточной дозе до полной нормализации уровня гемоглобина. После этого лечение проводят еще не менее 8 недель, сократив суточную дозу препарата до разовой, что позволит удовлетворить потребности роста организма и пополнить запасы железа.

В тех случаях, когда прием препаратов железа не сопровождается ретикулярным кризом и увеличением уровня гемоглобина, лечение прекращают. Необходимо помнить, что при имеющемся остром воспалительном процессе у подростков железо практически не усваивается и накапливается в очаге воспаления, а не расходуется на синтез гемоглобина.

Хирургическое лечение

При неэффективности гормональной терапии, рецидивирующих и анемизирующих кровотечениях с целью гемостаза и диагностики патологических состояний эндометрия показано **выскабливание слизистой оболочки тела матки под контролем гистероскопии.**

Противомикробная терапия

На I этапе лечения одновременно с гемостатической терапией могут быть назначены противомикробные ЛС.

Показания к антибактериальной терапии:

- рецидивирующие или длительные (более 2 месяцев) анемизирующие кровотечения;
- выявление патогенной/условно-патогенной микрофлоры (в количествах,

[1] Во всех препаратах доза железа сульфат приведена при перерасчете на Fe^{2+}.

превышающих нормальный уровень) после раздельного диагностического выскабливания.

Антибактериальная терапия должна проводиться с учетом чувствительности флоры влагалища или цервикального канала к антибиотикам, одновременно **для профилактики дисбактериоза** назначают противогрибковые ЛС:

Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут, 7 сут ***или***
Джозамицин внутрь 500 мг 2 р/сут, 7—10 сут ***или***
Офлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут, 7—10 сут ***или***
Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7—10 сут ***или***
Цефтриаксон в/м 1 г 2 р/сут, 5 сут

\+

Метронидазол в/в 500 мг 1 р/сут, 3 сут

\+

Кетоконазол внутрь 200 мг 2 р/сут, 7—14 сут ***или***
Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 7—14 сут ***или***
Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

II этап лечения

II этап лечения МКПП включает терапию, направленную на регуляцию менструального цикла и профилактику рецидива кровотечения, коррекцию нарушений физического и психического состояния:

- коррекцию пищевого поведения (калорийное и разнообразное питание с достаточным количеством животного белка);
- соблюдение режима труда и отдыха, закаливание;
- коррекцию осанки (при необходимости);
- немедикаментозную противорецидивную терапию:
  — иглорефлексотерапия;
  — магнитотерапия;
  — электропунктура;
- санацию очагов инфекции;
- витаминотерапию;
- гормональную терапию;
- терапию, направленную на улучшение функции ЦНС.

Витаминотерапия

Витаминотерапия проводится циклически:

Аскорбиновая кислота внутрь 0,5 г 2 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес 2—3 р/год

\+

Витамин Е внутрь 200—400 мг/сут, 3 мес 2—3 р/год

\+

Магния лактат/пиридоксин внутрь 1 табл. 2 р/сут, 3 мес 2—3 р/год

\+

Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес 2—3 р/год.

Гормональная терапия

Выбор метода гормональной терапии диктуется степенью эстрогенной насыщенности организма.

При гипоэстрогенных МКПП назначаются ЛС, содержащие натуральные эстрогены:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 5-го по 13-й день менструального цикла, 6—12 мес

\+

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут с 14-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла, 6—12 мес

\+

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла, 6—12 мес

\+

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—12 мес.

При нормальном или повышенном содержании эстрадиола в сыворотке крови ЛС выбора являются гестагены или КПК:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2—3 р/сут, с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 3—4 мес ***или***

Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 3—4 мес ***или***

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес ***или***

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес ***или***

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/150 мкг с 1-го по 21-й день менструального цикла, 3 мес.

Через 3 месяца приема низкодозных КПК возможно назначение микродозных КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес ***или***

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес.

Терапия, направленная на улучшение функции ЦНС

Одновременно с витаминотерапией и гормональной терапией используют ЛС, улучшающие функциональное состояние ЦНС:

Глутаминовая кислота внутрь 0,5 г 2 р/сут, 3 мес 2—3 р/год

\+

Ацетиламиноянтарная кислота внутрь 10 мл 1 р/сут, 1 мес 2—3 р/год ***или***

Винпоцетин внутрь 5 мг 3 р/сут, 1—2 мес ***или***

Глицин внутрь 50—100 мг 2—3 р/сут, 1—2 мес ***или***

Пентоксифиллин внутрь 10 мг/кг/сут в 3 приема, 1—2 мес ***или***

Пирацетам внутрь 50—100 мг 1—2 р/сут, 2—3 нед — 2 мес ***или***

Циннаризин внутрь 6,25—12,5 мг 1—2 р/сут, 1—2 мес

\+

Карбамазепин внутрь 100 мг 2 р/сут, 2—4 нед ***или***

Фенитоин внутрь 117—234 мг 1—2 р/сут, 3—6 мес.

Оценка эффективности лечения

Период реабилитации в случае успешного лечения начинается с восстановления ритма менструации и завершается появлением овуляции. Общая продолжительность периода реабилитации от 2 до 6 месяцев.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Стандартные дозы в КПК могут оказывать слишком сильный или, наоборот, недостаточный эффект у конкретной девушки, что зависит от индивидуальной чувствительности.

При **«избыточном» влиянии эстрогенов** наблюдаются:

- головная боль;
- повышение АД;
- раздражительность;
- тошнота;
- рвота;
- головокружение;
- мастодиния;
- хлоазма;
- прогрессирование варикозного расширения вен нижних конечностей;
- повышение массы тела.

Недостаточный эстрогенный эффект (обусловленный назначением неоправданно низких доз эстрогенов) может привести к появлению следующих симптомов:

- головной боли;
- депрессии;
- раздражительности;
- уменьшению размеров молочных желез;
- сухости влагалища;
- межменструальных кровотечений в начале и середине цикла;
- скудных менструаций.

Проявлениями **«избыточного» влияния гестагенов** могут быть:
- головная боль;
- депрессия;
- утомляемость;
- угревая сыпь;
- сухость влагалища;
- прогрессирование варикозного расширения вен нижних конечностей;
- повышение массы тела.

При **недостаточном гестагенном эффекте** возможны:
- обильные менструации;
- межменструальное кровотечение во второй половине цикла;
- задержка менструации.

Гормональная терапия влияет на серотонин-брадикининовый обмен, что повышает риск развития и обострений аффективных психических расстройств (депрессии).

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:
- гормональная терапия с целью регуляции менструальной функции у пациенток с сопутствующими заболеваниями, такими как дискинезия и воспаление желчевыводящих путей, нарушение функции ЖКТ, аллергические заболевания и др.;
- применение высокодозных КПК, которые являются дополнительной нагрузкой на печень и часто приводят к развитию побочных эффектов — тошноты, рвоты и т.д.;
- гормональная терапия без соответствующих показаний;
- симптоматическая терапия при маточных кровотечениях на фоне гиперпластических изменений в эндометрии;
- лечение пациенток с помощью циклической витаминотерапии на фоне кистозных изменений в яичниках (паровариальная киста, СПКЯ, фолликулярные кисты);
- проведение диагностического выскабливания слизистой оболочки тела матки без гистероскопии;
- длительное (более 3 месяцев) применение неэффективной схемы фармакотерапии.

Прогноз

Прогноз для жизни при целенаправленном и патогенетическом лечении благоприятный.

Девушки, страдающие МКПП, составляют в зрелом возрасте группу риска нарушения репродуктивной функции и патологии эндометрия. В связи с этим данный контингент девушек и женщин подлежит диспансерному наблюдению как в период полового созревания, так и в детородном периоде.

Учитывая многообразие этиологических факторов, способствующих возникновению МКПП, с целью профилактики кровотечений рекомендуется (особенно при семейной предрасположенности к нарушениям функции репродуктивной системы, дефектам гемостаза, заболеваниям хроническим тонзиллитом) нормализация режима труда и отдыха, строгое соблюдение уровней психических и физических нагрузок, закаливание девочек с рождения с целью уменьшения инфекционных заболеваний, своевременное выявление и рациональное лечение очагов инфекций, экстрагенитальных заболеваний.

Литература

1. *Авцын А.П. Введение в географическую патологию. М.: Медицина, 1972.*
2. *Акунц К.Б., Саркисян Р.Г., Авакян Г.С. Состояние некоторых звеньев нейроэндокринной взаимосвязи при ювенильных маточных кровотечениях. Пробл. эндокр., 1990; 1: 40—44.*
3. *Антипина Н.Н. Ювенильные кровотечения. В сб.: Физиология и патология периода полового созревания. Под ред. Н.М. Побединского, М.Н. Кузнецовой. М., 1980; 63—72.*
4. *Антипина Н.Н., Логинова Н.Е., Стругацкий В.М. Гемостатический эффект физиотерапии при ювенильных крово-*

течениях. В сб.: Физиология и патология периода полового созревания. Под ред. Н.М. Побединского, М.Н. Кузнецовой. М., 1980; 73—76.
5. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пущино: ОНТ и ПНЦ РАН, 1995.
6. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд. М.: Медицина, 1988.
7. Блунк В. Детская эндокринология. Пер. с нем. М.: Медицина, 1981.
8. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1990; 240—246.
9. Бохман Я.В., Бахидзе Е.В., Максимов С.Я. Репродуктивная функция и рак. Пробл. репрод., 1995; 3: 42—47.
10. Вайнберг Э.Г., Мицмазер В.А., Мириманова Р.П. Неврологическая симптоматика и биоэлектрическая активность головного мозга у больных гипоталамическим синдромом периода полового созревания: Тезисы научно-практической конференции «Современные аспекты регуляции репродуктивной функции». Ереван, 1980; 21—24.
11. Васильева В.Г., Куликова Л.С., Лессовая М.А., Дынник В.Н., Алтанец С.М. Особенности функционального состояния щитовидной железы при ювенильных кровотечениях. В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. Ереван, 1982; 98—99.
12. Веселова Н.М. Методы лечения девушек-подростков с гипофункцией яичников центрального генеза и хроническим тонзиллитом: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1988.
13. Волкова В.И. Нейродистрофический процесс. М.: Наука, 1978.
14. Гоцадзе Г.П. К патогенезу дисфункциональных маточных кровотечений: Автореф. дисс. ... д.м.н. Тбилиси, 1973.
15. Гуркин Ю.А. Ювенильная гинекология. СПб., 1999; 1: 17—24, 2: 33—41.
16. Гуркин Ю.А., Юрьев В.К., Старовойтова О.Л. Программа комплексного медико-социального исследования нарушений менструальной функции у девочек и девушек-подростков. Медико-социальные проблемы охраны здоровья на этапе перехода к страховой медицине: Материалы конф., 26—27 мая 1992 года. СПб., 1992; 139—140.
17. Дзенис И.Г., Розовский И.С., Хорева И.М. Роль генетических факторов в нарушении менструальной функции в периоде полового созревания. Акуш. гин., 1983; 7: 22—24.
18. Дикушина Е.А. Гемореологические нарушения и их коррекция у больных с ювенильными маточными кровотечениями: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1986.
19. Дынник В.А. Клинико-патогенетическое значение андрогенной функции коры надпочечников у больных с ювенильными маточными кровотечениями: Автореф. дисс. ... к.м.н. Харьков, 1989.
20. Заяц Л.Д. Основные формы ювенильных кровотечений, их этиология, патогенез и терапия: Автореф. дисс. .. к.м.н. М., 1975.
21. Казей Н.С. Гипоталамический синдром пубертатного возраста: Лекция ЦИУВ. М., 1990.
22. Карабахцян Р.Г., Авакян З.А. Экскреция катехоламинов с мочой и содержание серотонина в крови при юношеском гипоталамическом синдроме. Пробл. эндокр., 1993; 6: 20—22.
23. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекологические заболевания детей и подростков: Руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. Л.: Медицина, 1988; 105—126, 185—196.
24. Корнилова А.И., Куликова А.Ф., Рубина Л.А., Леговая М.А. Опыт лечения больных с ювенильными маточными кровотечениями. Акуш. гин., 1987; 11: 49—52.
25. Кротин П.Н. Лечение ювенильных маточных кровотечений методом электропунктуры: Автореф. дисс. ... к.м.н. Л., 1990.
26. Кротин П.Н., Гоготадзе И.Н., Соломкина Н.Ю. Коррекция менструальной функции у девочек негормональными методами. Пробл. эндокр., 1992; 4: 56.
27. Крупко-Большова Ю.А., Корнилова А.И., Егоров А.С., Большова Е.В. и др. Патология полового развития девочек и де-

вушек. Под ред. Ю.А. Крупко-Большовой, А.И. Корниловой. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Здоровье, 1990.
28. Кузнецова И.В. Патогенез, диагностика и принципы лечения эндокринных гинекологических заболеваний у женщин с патологическим становлением менструальной функции: Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 1999.
29. Кузнецова М.Н., Богданова Е.А. Роль средовых и генетических факторов в формировании патологии становления репродуктивной функции у девочек. Акуш. гин., 1989; 2: 34—38.
30. Кузнецова М.Н., Саидова Р.А., Мартыш Н.С. Диагностика, лечение и эхографический контроль за лечением девушек с ювенильными маточными кровотечениями. Акуш. гин., 1990; 4: 21—25.
31. Курмачева Н.А. Состояние гипоталамо-гипофизарной системы у девочек с ювенильной струмой. Пробл. эндокр., 1992; 4: 17.
32. Куликова Л.В., Тучкина И.А., Бакшеева И.Б. Клинико-гормональные особенности поликистоза яичников у девочек-подростков с гипоталамическим синдромом. Пробл. эндокр., 1982; 4: 54.
33. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания. М.: Медицина, 1977.
34. Малов В.А. Немедикаментозные методы лечения гипоталамического синдрома периода полового созревания у девушек: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1991.
35. Мирималтов Р.П. Состояние репродуктивной системы при гипоталамическом синдроме периода полового созревания у девушек.: Автореф. дисс. ... д.м.н. Ереван, 1985.
36. Пашинская Л.Ф., Снесарева Н.В., Скачедуб Р.Г. Факторы риска ювенильных кровотечений. Первая всероссийская научно-практическая конференция детских и подростковых гинекологов «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии»: Тез. докл. СПб., 1993; 37—38.
37. Потин В.В., Воробьева О.А. Современные представления о роли факторов роста в системе внутритканевых регуляторов репродукции. Пробл. эндокр., 1991; 5: 58—62.
38. Родкина Р.А., Кветная И.М., Столяров Е.С. Состояние апудоцитов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Акуш. гин., 1991; 5: 57—60.
39. Рубина Л.А., Лессовая М.А. Эффективность симптоматической терапии у больных с ювенильными маточными кровотечениями. В сб.: Актуал. вопросы гинекологии детей и подростков. Ереван, 1982; 103—104.
40. Саидова Р.А. Роль исследований системы гемостаза в дифференциальной диагностике ювенильных маточных кровотечений: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1988.
41. Саидова Р.А., Макацария А.Д. Гемостаз в эндометрии. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин., 1995; 2: 27—35.
42. Старкова Н.Т., Сурков С.И., Назаров А.Н., Морозов С.Л., Сычева Н.А. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы. Пробл. эндокр., 1991; 1: 6—8.
43. Столярова Л.С. Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови при дисфункциональных маточных кровотечениях: Автореф. дисс. ... к.м.н. Горький, 1970.
44. Ткаченко Н.М. Влияние половых гормонов на системные реакции мозга в различные возрастные периоды женщины. Акуш. гин., 1995; 3: 31—35.
45. Шилин Д.Е., Дедов И.Н., Григорьева Е.А. Лечебный эффект спиронолактона при синдроме гиперандрогении. Пробл. эндокр., 1993; 2: 55—60.
46. Ярославский В.К., Кутушева Г.Ф., Гайдуков С.Н., Малярчук В.В. Сравнительная оценка немедикаментозных и гормональных методов лечения и реабилитации нарушений менструальной функции у девочек. Пленум Межведомственного научного совета и Всероссийской научно-практической конференции «Пути развития современной гинекологии»: Тез. докл. М., 1995.

Глава 41. Преждевременное половое развитие

Указатель описаний ЛС

Преждевременное половое развитие (ППР) — появление у девочек каких-либо вторичных половых признаков в возрасте, который на 2 стандартных отклонения меньше среднего возраста их появления в популяции.

С учетом стадий полового развития рост молочных желез может считаться преждевременным в возрасте моложе 8,9 года, лобковое оволосение — в возрасте моложе 9,0 года и менархе — в возрасте моложе 10,8 года.

В большинстве стран мира под ППР понимают появление одного или нескольких вторичных половых признаков у девочек младше 8 лет.

Термин **«раннее половое развитие»** применяется в случаях начала роста молочных желез у девочек между 8-м и 9-м годами жизни.

Эпидемиология

Частота ППР среди всей гинекологической патологии детского возраста варьирует от 2,5 до 3%. У 1—3% девочек в возрасте младше 8 лет отмечается развитие тех или иных вторичных половых признаков.

Наиболее частым доброкачественным вариантом ППР у девочек является преждевременное изолированное телархе, которое наблюдается приблизительно у 1% девочек в возрасте младше 3 лет. Нередко эта форма ППР встречается у недоношенных детей.

Классификация

Единой классификации ППР в настоящее время не существует.

В основу рабочей классификации синдрома ППР положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию процесса в системе гипоталамус—гипофиз—гонады—надпочечники.

В соответствии с этой классификацией выделяют:

- центральные (истинные) формы ППР;
- периферические (ложные) формы ППР.

В самостоятельную группу выделяют гонадотропиннезависимые формы ППР, обусловленные генетическими нарушениями **(синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева)**.

При всех перечисленных формах заболевания отмечаются все признаки наступления пубертатного периода: появляются вторичные половые признаки, увеличивается объем гонад, увеличивается скорость роста и созревания кости. Клинические варианты ППР, для которых характерен данный симптомокомплекс, определяются как **полные**.

Кроме того, выделяют так называемые **неполные (парциальные)** формы ППР, характеризующиеся:

- изолированным оволосением, соответствующим полу, — **изолированное пубархе**;
- изолированным увеличением молочных желез — **изолированное телархе**.

Выделяют также варианты ППР, не укладывающиеся однозначно ни в одну из перечисленных форм заболевания:

- ППР на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза;
- ППР на фоне позднего лечения врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

Этиология и патогенез

Центральная (истинная, гонадотропинзависимая) форма ППР формируется вследствие преждевременной активации системы гипоталамус—гипофиз—гонады в результате различных органических или функциональных нарушений деятельности ЦНС. Повышение секреции половых гормонов гонадами в данном случае является следствием стимуляции гонад гонадотропинами.

Периферическая (ложная) форма ППР обусловлена гиперсекрецией половых гормонов гормонсекретирующими опухолями гонад и надпочечников и не зависит от уровня гонадотропных гормонов.

В зависимости от продуцируемых гормонов периферическая форма ППР может протекать по изо- или гетеросексуальному типу.

Наиболее частой причиной ложного ППР является **ВДКН** — заболевание, в основе которого лежит нарушение синтеза стероидных гормонов в корковом веществе надпочечников вследствие врожденного дефекта ферментных систем 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы, которые участвуют в синтезе глюко- и минералокортикоидов. При классической форме ВДКН резкое повышение содержания в сыворотке крови андрогенов приводит к формированию ППР по гетеросексуальному типу. Однако при длительном повышенном содержании половых гормонов в сыворотке крови возможна трансформация гонадотропиннезависимой формы в гонадотропинзависимую. В этих случаях ППР протекает по изосексуальному типу.

Основным механизмом развития синдрома **Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева** считают мутацию гена белка Gsa. Появление мутантных форм белка G приводит к постоянной активации циклического аденозинмонофосфата, не требующей присутствия тропных гормонов, и автономной гормональной секреции, в частности эстрогенов в персистирующем фолликуле.

Причиной развития **изолированного преждевременного телархе** считают транзиторное повышение уровня ФСГ, обусловленное незрелостью системы регуляции секреции гонадотропных гормонов. Транзиторная активация секреции ФСГ может приводить к созреванию овариального фолликула и кратковременной эстрогенной стимуляции.

Преждевременное изолированное пубархе может быть проявлением:

- неклассической формы ВДКН;

- нарушения регуляции ферментативных процессов в яичниках, сопряженных с гиперинсулинемией либо проявляющихся у девочек старшего возраста формированием СПКЯ.

Истинное преждевременное менархе встречается чрезвычайно редко. Наиболее частой причиной кровяных выделений из половых путей у девочек без каких-либо признаков полового созревания являются опухоли влагалища и наружных половых органов (вульвы), патология шейки матки, инородные тела во влагалище, травмы области наружных половых органов.

Клинические признаки и симптомы

Полные формы ППР центрального происхождения характеризуются:

- преждевременным появлением всех признаков зрелости репродуктивной системы;
- ускорением линейного роста и дифференцировки скелета (опережение костного возраста более чем на 2 года) либо закрытием зон роста у девочек младше 8 лет при сохранении физиологической скорости созревания других органов и систем.

В то же время для пациенток с **полными формами ППР периферического происхождения** характерна извращенная последовательность появления признаков полового созревания. Так, при недиагностированной ВДКН у девочек сначала появляется оволосение, соответствующее полу (в норме первыми симптомами начала полового созревания у девочек являются нагрубание и увеличение молочных желез), при фолликулярных кистах яичников вслед за увеличением молочных желез возможно появление менархе (в норме после увеличения молочных желез у девочек появляется оволосение, соответствующее полу, и лишь затем наступает менархе).

При классической форме ВДКН выраженные ферментативные дефекты приводят к гиперандрогенемии и вирилизации наружных половых органов еще внутриутробно. К моменту рождения девочки наружные половые органы имеют бисексуальное строение (ложный женский гермафродитизм).

Для большинства детей характерна гиперпигментация кожных покровов. С первых месяцев жизни у этих больных отмечается существенное ускорение физического развития и увеличение костного возраста. Степень дифференцировки костей значительно опережает ускорение линейного роста, зоны роста могут быть близки к закрытию уже к 9—10 годам.

У 75% больных с дефицитом 21-гидроксилазы выявляется минералокортикоидная недостаточность. При выраженном дефиците минералокортикоидов у детей уже в первые недели жизни, до появления симптомов андрогенизации, развиваются гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, потеря жидкости. Дегидратация усугубляется частыми массивными рвотами. При незначительной минералокортикоидной недостаточности у ребенка может наблюдаться лишь избыточная потребность в NaCl, но стресс или тяжелое интеркуррентное заболевание могут привести к развитию криза.

При дефиците 11β-гидроксилазы патогномоничным симптомом является артериальная гипертония.

Несколько сложнее диагностировать **неклассический вариант ВДКН**, дебютировавший до наступления физиологического пубертатного периода и характеризующийся преждевременным изолированным пубархе при повышении базальных и стимулированных уровней надпочечниковых андрогенов.

Клинические проявления синдрома Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева:

- волнообразное течение преждевременного полового развития;
- множественная фиброзная остеодисплазия;
- географические пятна кофейного цвета на кожных покровах;
- кисты яичников;
- разнообразная эндокринная патология.

Некоторые формы ППР в процессе развития патологического процесса могут трансформироваться из парциального

в полный вариант, тогда как другие способны к спонтанному регрессу.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательные методы обследования:

- физикальное обследование;
- определение в сыворотке крови уровней ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, ТТГ, свободного T_3, свободного T_4;
- УЗИ половых органов;
- определение костного возраста;
- ЭЭГ.

При повышении уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола в сыворотке крови обязательно выполнение **пробы с агонистом ГнРГ**:

Трипторелин в/в 25—50 мкг/м², однократно.

Уровень ЛГ и ФСГ в сыворотке крови определяют до инъекции, через 30, 60, 90 и 120 мин после нее:

- повышение содержания ЛГ более чем в 10 раз от исходных значений указывает на центральную форму ППР;
- преимущественное повышение уровня ФСГ свидетельствует об отсутствии центральной формы ППР, однако патогномонично для изолированного преждевременного телархе.

Дополнительные методы обследования:

- при центральной форме — МРТ головного мозга;
- при изолированном телархе — УЗИ молочных желез, щитовидной железы;
- при изолированном пубархе:
  - — УЗИ, МРТ надпочечников;
  - — суточный ритм секреции гормонов (в 8.00 и в 23.00 определяют содержание в сыворотке крови кортизола, тестостерона, 17-ОП, ДЭА-С).

При высоких уровнях указанных гормонов показано проведение **малой пробы с дексаметазоном**:

Дексаметазон 0,5 мг 4 р/сут, 2 сут.

До начала приема дексаметазона и на утро 3-х суток определяют уровень 17-ОП, ДЭА-С, тестотерона в сыворотке крови. Проба позволяет исключить опухолевый процесс в надпочечниках.

Пробу с синтетическим аналогом АКТГ проводят при повышенном уровне в сыворотке крови 17-ОП, ДЭА-С и пониженном либо нормальном уровне кортизола.

В связи с возможным резким повышением АД и развитием аллергических реакций пробу проводят только в условиях стационара:

Тетракозактид в/м 0,25—1 мг, однократно в 8.00—9.00.

Содержание в сыворотке крови кортизола и 17-ОП определяют исходно и через 9 ч после инъекции.

После получения результатов производят подсчет **коэффициента Д**:

Д = 0,052 × 17-ОП (через 9 ч) + 0,005 × кортизол/17-ОП (исходно) — 0,018 × кортизол/17-ОП (через 9 ч).

При Д более 0,069 имеется скрытый ферментативный дефицит 21-гидроксилазы в надпочечниках.

Эта проба позволяет исключить неклассическую форму ВДКН.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику различных форм ППР проводят на основании результатов проведенного обследования **(табл. 41.1)**.

Таблица 41.1. Дифференциальная диагностика различных форм преждевременного полового развития

Критерий	Истинное ППР	Ложное ППР	
		Гранулезоклеточные опухоли яичников	Фолликулярные кисты яичников
Уровень базальной секреции гонадотропинов	Соответствует наступлению пубертатного возраста	Низкий	Низкий

Таблица 41.1 (окончание)

Критерий	Истинное ППР	Ложное ППР	
		Гранулезоклеточные опухоли яичников	Фолликулярные кисты яичников
Проба с агонистом ГнРГ	Повышение уровня ЛГ более чем в 10 раз	Отрицательная	Возможно повышение уровня ФСГ
Уровень эстрадиола в сыворотке крови	Соответствует наступлению пубертатного возраста	Высокий	Может быть как повышенным, так и низким в зависимости от размера кист
Состояние матки и яичников	Увеличены в размерах	Увеличены в размерах	Определяются кисты яичников
Другие критерии	Опережение костного возраста, ускорение линейного роста	—	—

Преждевременное изолированное **телархе** необходимо дифференцировать от:

- истинного ППР;
- транзиторного ППР на фоне персистенции фолликула.

При преждевременном изолированном **адренархе** необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями:

- неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы;
- вирильной формой ВДКН;
- опухолями надпочечников и яичников.

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения:

- подавление развития вторичных половых признаков, вызывающих эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и родителей;
- снижение темпов костного созревания, позволяющее улучшить прогноз роста.

При **ложных формах**, обусловленных персистирующими более 3 месяцев фолликулярными кистами либо гормонпродуцирующими опухолями яичников/надпочечников, а также при внутричерепных опухолях (кроме гипоталамической гамартомы) показано хирургическое лечение.

К фармакотерапии различных форм ППР предъявляются **2 основных требования**:

- отсутствие токсического влияния используемых ЛС;
- обратимость гормоноподавляющего эффекта.

Полная форма преждевременного полового развития центрального происхождения

Фармакотерапию **полной формы ППР центрального происхождения желательно** начинать не позднее 11,5 года костного возраста.

Критерии назначения агонистов ГнРГ:

- подтверждение гонадотропинзависимого характера ППР *(см. «Диагноз и рекомендуемые методы исследования»)*;
- быстрое прогрессирование симптомов заболевания (увеличение костного возраста, опережающего фактический на 2 года и более, увеличение скорости роста более чем на 2 стандартных отклонения за предшествующий год);
- наличие повторных менструаций у девочек младше 7 лет.

В настоящее время из аналогов ГнРГ единственным официально разрешенным ЛС, используемым для терапии истинного ППР, является трипторелин.

ЛС выбора:

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, прерывистыми курсами (длительность 1 курса не более 6 мес).

Альтернативные ЛС:

Даназол внутрь 100—200 мг 1 р/сут непрерывно, не более 6—8 мес.

Преждевременное половое развитие на фоне врожденной дисфункции коры надпочечников

При гетеросексуальном типе ППР на фоне классической формы ВДКН без признаков потери NaCl показана пожизненная терапия по следующей схеме:

Гидрокортизон внутрь 10—20 мг/м²/сут в 3—4 приема (в 7.00, 12.00, 17.00 и 3.00) ***или***

Дексаметазон внутрь 0,5—0,75 мг/м², однократно на ночь (только при закрытых зонах роста)

или

Преднизолон внутрь 2,5—5 мг/м²/сут с приемом 2/3 суточной дозы утром (в 6.00—8.00) и 1/3 рано вечером (в 17.00).

При сольтеряющей форме ВДКН помимо применения ГКС показана компенсация острой потери NaCl в/в инфузией гипертонических растворов NaCl.

При ВДКН с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарной системы с целью улучшения показателей конечного роста на фоне терапии ГКС проводят терапию агонистами ГнРГ:

Гидрокортизон внутрь 10—20 мг/м²/сут в 3—4 приема (в 7.00, 12.00, 17.00 и 3.00) ***или***

Дексаметазон внутрь 0,5—0,75 мг/м², однократно на ночь (только при закрытых зонах роста) ***или***

Преднизолон внутрь 2,5—5 мг/м²/сут с приемом 2/3 суточной дозы утром (в 6.00—8.00) и 1/3 рано вечером (в 17.00)

\+

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, прерывистыми курсами (длительность 1 курса не более 6 мес).

Преждевременное половое развитие на фоне гипотиреоза

При изолированном телархе на фоне сниженной функции щитовидной железы проводят ЗГТ:

Левотироксин натрий внутрь 10—15 мкг/кг утром натощак за 30 мин до еды (под контролем уровня ТТГ и свободного T_4 в сыворотке крови), пожизненно.

Преждевременное половое развитие при фолликулярных кистах яичников

Лечение **при фолликулярных кистах яичников** включает проведение гормональной терапии:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не более 3 мес ***или***

Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не более 3 мес.

Отсутствие положительной динамики (уменьшение или исчезновение образования по данным УЗИ, проводимого на 7—8-й день менструального цикла в течение 3 месяцев) является показанием к оперативному лечению — лапароскопии, энуклеации кисты.

Синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева

При синдроме Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева лечение показано **в случае длительной гиперэстрогении, сопровождающейся частыми и тяжелыми кровотечениями**:

Ципротерон внутрь 50 мг 2 р/сут, до купирования клинических проявлений.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — подавление признаков ППР.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При терапии **агонистами ГнРГ** отмечаются быстрая обратимость гонадотропной супрессии и восстановление процессов полового созревания через 3—12 месяцев после отмены ЛС.

При неадекватной дозе **ГКС** возможно развитие симптомов передозировки, преждевременное закрытие зон роста в костях.

Длительная терапия **ципротероном** может привести к развитию симптомов хронической надпочечниковой недостаточности.

Ошибки и необоснованные назначения

- Назначение агонистов ГнРГ в следующих клинических ситуациях:
  - — детям с неподтвержденным вариантом центральной формы ППР;
  - — девочкам с медленно прогрессирующим течением ППР в возрасте 5—6 лет;
  - — детям с синдромом Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева.
- Хирургическое лечение при:
  - — фолликулярных кистах яичников, персистирующих менее 3 месяцев;
  - — гипоталамической гамартоме у детей с центральными формами ППР.
- Использование в качестве ЗГТ у детей с ВДКН при открытых зонах роста синтетических ГКС пролонгированного действия;
- Применение дофаминомиметиков у пациенток с признаками ППР, развившегося на фоне первичного врожденного гипотиреоза.

Прогноз

При своевременно начатой патогенетической терапии прогноз в отношении жизни, конечного роста и фертильности благоприятный.

Отчетливый регресс вторичных половых признаков наблюдается как минимум через 3 месяца. У всех девочек прекращаются менструации, уменьшаются объем и интенсивность развития железистой ткани молочных желез, однако не следует ожидать их полного исчезновения. Уменьшаются объем яичников и размеры матки. Содержание гонадотропных и половых гормонов снижается до уровня, характерного для препубертатного периода. Через 1—1,5 года снижается скорость роста с 10—12 до 4—5 см/год, что соответствует норме для фактического возраста ребенка.

При злокачественных новообразованиях ЦНС, яичников и надпочечников прогноз зависит от гистоморфологических особенностей опухоли и степени распространенности процесса.

Литература

1. *Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2002; 201—232.*
2. *Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002.*
3. *Лавин Н. Эндокринология. Пер. с англ. М.: Практика, 1999; 279—296.*
4. *Петеркова В.А., Семичева Т.В, Горелышев С.К., Лозовая Ю.В. Преждевременное половое развитие (клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей. М., 2003.*
5. *Семичева Т.В. Преждевременное половое развитие (клинические, гормональные, молекулярно-генетические аспекты): Автореф. дис. ... д.м.н. 1998.*
6. *Шилин Д.Е. Синдром изолированного пубархе у девочек: Руководство для эндокринологов. М., 1999.*

Глава 42. Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков

Указатель описаний ЛС

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — клинический симптомокомплекс, развивающийся на фоне эндокринных нарушений и характеризующийся особыми структурными изменениями яичников.

Формирование этого синдрома у девочек чаще сопряжено с периодом полового созревания и «растянуто» во времени.

В этой связи в детской гинекологии наиболее целесообразно использовать термин **«формирующийся СПКЯ»**.

Эпидемиология

Частота распространения СПКЯ среди девочек варьирует от 2,2 до 7,5%.

Классификация

Общепризнанным в современной литературе является выделение трех **основных патогенетических форм СПКЯ**:

- типичная форма (сопровождается гиперандрогенемией яичникового происхождения);
- центральная форма (развивается вследствие нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе, из-за которых страдает функция яичников);
- смешанная форма (сопровождается гиперандрогенемией надпочечникового и яичникового происхождения).

Этиология и патогенез

Этиология СПКЯ до настоящего времени остается предметом научных дискуссий.

Среди известных в настоящее время этиологических и патогенетических факторов наибольшее значение отводится следующим:

- первичной патологии гипофиза или гипоталамуса, приводящей к относительному или абсолютному избытку лютеинизирующего гормона (ЛГ). Пусковыми моментами развития СПКЯ в этом случае могут явиться:
  - — патология беременности и родов у матери пациентки;
  - — перенесенные инфекции, нейроинфекции, интоксикации;
  - — черепно-мозговые травмы;
  - — психоэмоциональное напряжение, стрессы;
- избыточной секреции надпочечниками андрогенов в период адренархе. При этом формируется следующий порочный круг: превращение андрогенов в периферических тканях в эстрон — стимуляция секреции ЛГ и подавление секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по принципу обратной связи — повышенная секреция андрогенов в яичниках;
- нарушение стероидогенеза в яичниках, обусловленное повышением активности 17-гидроксилазы и дефицитом 17-гидроксистероиддегидрогеназы.

Ожирение в период адренархе считается ведущим фактором риска развития СПКЯ, поскольку периферическая конверсия андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани.

Примерно у 50% пациенток имеется **инсулинорезистентность** на фоне гиперинсулинемии. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках.

Нередко СПКЯ развивается при **первичном гипотиреозе**. При этом происходит опосредованное повышение синтеза ЛГ на фоне увеличения свободных фракций андрогенов в результате уменьшения синтеза ГСПГ, в печени.

Формирование СПКЯ у девочек возможно на фоне прогрессирования неклассического варианта **врожденной гиперплазии коры надпочечников** (ВГКН).

Клинические проявления и симптомы

При формирующемся СПКЯ на фоне нормального полового развития, своевременного менархе через сравнительно короткий промежуток времени (2 месяца — 1 год) развивается нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или вторичной аменореи, иногда маточного кровотечения.

Одновременно отмечается развитие гирсутизма и нередко ожирения.

Для девочек, достигших полового созревания задолго до начала заболевания, характерен феномен дефеминизации.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При осмотре необходимо обращать внимание на признаки гирсутизма и вирилизации (рост волос на груди, животе, внутренней поверхности бедер, лице, по времени у $^2/_3$ совпадающий с менархе, увеличение ширины плеч, множественные угри на коже лица, спины, плеч).

Характерно нарушение жирового обмена с равномерным распределением подкожной жировой клетчатки, прогрессирующее с возраста 11—16 лет.

При центральной форме СПКЯ нередко на коже бедер, груди, живота появляются розовые либо багровые стрии.

Гинекологический осмотр позволяет выявить двустороннее/одностороннее (чаще справа) увеличение яичников; тело матки нередко меньше нормы.

При биохимическом исследовании крови для СПКЯ характерно:

- повышение в сыворотке крови уровня триглицеридов, ЛПНП, ЛПНОП, снижение уровня ЛПВП;
- нарушение толерантности к глюкозе.

Изменения уровней гормонов в сыворотке крови:
- повышение уровня ЛГ, нередко соотношение ЛГ/ФСГ > 3;
- повышение уровня общего и свободного тестостерона при нормальном содержании ДЭА-С и 17-ОП;
- снижение содержания в сыворотке крови ГСПГ;
- повышение уровня инсулина в сыворотке крови (особенно при ожирении).

При УЗИ органов малого таза выявляют следующие изменения яичников:
- объем яичников > 9 см^3;
- гиперплазия стромы (> 25% объема);
- > 10 атретичных фолликулов диаметром 5—8 мм, расположенных по периферии под утолщенной капсулой.

Изменения **при рентгенографии черепа и турецкого седла** (более характерны для центральной формы СПКЯ):
- внутренний гиперостоз пластинки лобной кости;
- усиление пальцевых вдавлений;
- гиперпневматизация основного синуса.

Дифференциальный диагноз

Находки при УЗИ в случае подозрения на СПКЯ необходимо дифференцировать от мультифолликулярных яичников, характерных для препубертатного и первой фазы пубертатного периодов, длительной гипогонадотропной аменореи, длительного приема КПК.

Ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников:
- небольшое количество фолликулов различного диаметра (от 5 до 10 мм), расположенных по всему яичнику;
- обычная картина стромы;
- нормальный объем яичников (4—8 см^3).

Клинические рекомендации

Основные задачи терапии при формирующемся синдроме поликистозных яичников:
- восстановление физиологического ритма менструаций за счет нормализации функции основных регулирующих звеньев репродуктивной системы;
- нивелирование как гормональных, так и клинических симптомов гиперандрогенемии;
- нормализация массо-ростовых соотношений за счет снижения массы тела у пациенток с избыточной массой тела с последующей коррекцией метаболических нарушений;
- у девочек старше 16 лет либо у пациенток, желающих иметь в текущем году беременность, возможно проведение стимуляции овуляции.

Основное место в лечении формирующегося СПКЯ принадлежит **фармакотерапии**.

Оперативное лечение — лапароскопическая электрокаутеризация, демедуляция или клиновидная резекция яичников — показано девушкам старше 16 лет при неэффективности фармакотерапии, проводимой в течение 12 месяцев.

Базисная терапия

Базисная терапия при формирующемся СПКЯ включает **2 этапа**:
- 1-й этап направлен на нормализацию основных регулирующих звеньев репродуктивной системы;
- 2-й этап (по показаниям) — стимуляция овуляции.

Схемы лечения на 1-м этапе базисной терапии зависят от предполагаемых и уточненных патогенетических механизмов развития СПКЯ в каждом конкретном случае.

Вспомогательная терапия

Вспомогательная терапия **направлена на уменьшение выраженности гиперандрогенемии** и применяется одновременно с базисной терапией:

> *Спиронолактон внутрь 50—200 мг/сут за 2—4 приема с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—6 мес.*

При выраженных признаках андрогенизации (гипертрихоз, гирсутизм, угри, жирная себорея), невысоких уровнях сывороточного тестостерона или повышенном содержании в сыворотке крови дегидротестостерона показана терапия ЛС с антиандрогенным действием:

Пальмы ползучей плодов экстракт внутрь 80 мг 2 р/сут, 1 мес **или**
Финастерид внутрь 5 мг 1 р/сут, 1 мес **или**
Ципротерон[1] *внутрь 5—10 мг 1 р/сут с 5-го по 14-й день менструального цикла, 3—6 мес.*

Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне нормальной массы тела

У пациенток с формирующимся СПКЯ на фоне нормальной массы тела возможны следующие схемы фармакотерапии.

При выраженной гиперандрогенемии, резко выраженных нарушениях секреции гонадотропных гормонов (ЛГ/ФСГ — значительно выше 3), **опсоменорее** назначают КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг или 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес **или**
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг или 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес **или**
Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес.

При необходимости возможны повторные курсы (2—4).

При умеренных отклонениях в гормональных показателях, регулярном ритме менструаций либо как этапная терапия после курса КПК применяют гестагены:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—8 мес **или**
Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6—8 мес.

На фоне приема этих ЛС необходим контроль уровня в сыворотке крови ЛГ, пролактина, тестостерона (после первых 2 циклов терапии, затем 1 раз в 6 месяцев контроль уровня пролактина, тестостерона).

Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне избыточной массы тела

Пациенткам **с избыточной массой тела алиментарного происхождения** показана нормализация массы тела (диеты и усиление физической активности). При достижении параметров идеальной массы тела и ее стабилизации в течение 6 месяцев проводят только витаминотерапию и динамическое наблюдение за состоянием репродуктивной системы.

В отсутствие положительной динамики (нерегулярный менструальный цикл, прогрессируют клинические признаки гиперандрогенемии, отмечается тенденция к повышению массы тела) проводят терапию, аналогичную таковой при СПКЯ на фоне метаболических нарушений в период полового созревания.

Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне метаболических нарушений

При СПКЯ, развивающемся на фоне метаболических нарушений в период полового созревания, показана следующая схема фармакотерапии:

Винпоцетин внутрь 1 табл. 3 р/сут, 2—3 мес

\+

Глицин внутрь 1 табл. 2 р/сут, 1—3 мес.

При наличии пароксизмальной активности в головном мозге, определяемой во время ЭЭГ, с целью восстановления основных регуляторных взаимоотношений в высших отделах регуляции эндокринной системы к терапии добавляют противосудорожные ЛС:

Карбамазепин внутрь 200—400 мг 2 р/сут, 3—6 мес **или**

[1] Можно использовать как самостоятельно, так и в сочетании с КПК.

Ламотриджин внутрь 50—100 мг
2 р/сут, 3—6 мес ***или***
Фенитоин внутрь 1/2—1 табл. (0,117 г)
1—2 р/сут, 3—6 мес.

В случае выявления **гиперинсулинемии** и/или **нарушения толерантности к глюкозе** показано назначение гипогликемических ЛС:

Метформин внутрь 500—850 мг
2 р/сут (первую дозу 500 мг принимают вечером после ужина, затем в течение 1 нед дозу увеличивают до 1000—1700 мг/сут за счет дополнительного приема ЛС утром после завтрака).

При применении гипогликемических ЛС обязателен контроль уровня гликемии натощак 1 раз в неделю, при снижении содержания глюкозы крови ниже 3 ммоль/л целесообразно снижение дозы ЛС.

Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне гиперпролактинемии

При сочетании формирующегося СПКЯ с **гиперпролактинемией функционального или органического происхождения** назначают дофаминомиметики:

Бромокриптин внутрь 0,625—1,25 мг
перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут) ***или***
Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут,
3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).

При неэффективности терапии бромокриптином и хинаголидом применяют каберголин:

Каберголин внутрь 0,125 мг
2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).

Формирующийся синдром поликистозных яичников на фоне неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников

В случае развития СПКЯ на фоне неклассической формы ВДКН показано применение ГКС в сочетании с низкодозированными КПК, обладающими антиандрогенной активностью:

Гидрокортизон внутрь 15—20 мг/м²
3 р/сут (в 7.00, 12.00, 16.30—17.00), 3—12 мес ***или***
Дексаметазон[1] внутрь 0,25—0,5 мг
1 р/сут (в 22.00—23.00), 3—12 мес ***или***
Преднизолон[1] внутрь 2,5—5 мг 1 р/сут
(в 7.00—8.00), 3—12 мес

\+

Этинилэстрадиол/диеногест
внутрь 30 мкг/2мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 9—12 мес.

Необходим контроль уровня 17-ОП и ДЭА-С в сыворотке крови каждые 2—3 месяца.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается на основании степени достижения поставленных целей.

См. «Клинические рекомендации».

Осложнения и побочные эффекты лечения

Основными побочными эффектами КПК являются увеличение массы тела развитие синдрома гиперторможения яичников. В этой связи целесообразно при выборе ЛС отдавать предпочтение микродозированным КПК, т.к. частота побочных эффектов при их использовании существенно ниже.

[1] Возможно, однако нежелательно применение у девочек старшего возраста с закрытыми зонами роста.

Если особенности гормонального статуса и клинического течения заболевания (гиперэстрогенемия, гиперплазия эндометрия на фоне относительной гиперэстрогенемии) не позволяют начинать фармакотерапию с микродозированных КПК (угроза прорывных маточных кровотечений), необходимо в течение 2—3 месяцев использовать низкодозированные ЛС, а затем переходить на микродозированные ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение на первом этапе низкодозированных КПК необоснованно в следующих ситуациях:

- при формирующемся СПКЯ на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода;
- при верифицированной неклассической форме ВДКН;
- при метаболическом синдроме.

Ошибочна краткосрочная (менее 3 месяцев) терапия гипогликемическими ЛС при подтвержденной гиперинсулинемии и/или инсулинорезистентности.

Прогноз

При своевременно начатом лечении прогноз в отношении восстановления регулярного менструального цикла и дальнейшей беременности благоприятный.

Литература

1. *Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000.*
2. *Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА.*
3. *Гарден Анна С. Детская и подростковая гинекология. Под ред. Т.М. Глыбиной. М.: Медицина, 2001.*
4. *Гоготадзе И.Н., Самохвалов В.Е. Нервная анорексия: Учебно-методическое пособие. СПб., 2002.*
5. *Коколина В.Ф. Детская гинекология: Руководство для врачей. М.: МИА, 2001.*
6. *Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления: Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 1997; 214—329.*
7. *Мириманова Р.П. Состояние репродуктивной системы при гипоталамическом синдроме пубертатного периода у девочек: Автореф. дисс. ... д. м.н. Ереван, 1986.*
8. *Мкртумян А.М. Ожирение — эпидемия XXI века: Материалы научно-практического семинара «Ожирение. Современные подходы к терапии». Новосибирск, 2000; 2—23.*

Глава 43. Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде

Указатель описаний ЛС

Согласно принятой в настоящее время классификации, функциональные кисты яичников (ФцКЯ) относятся к опухолевидным образованиям яичников.

Эпидемиология

Наиболее часто ФцКЯ встречаются в пубертатном периоде, пик заболеваемости приходится на возраст 12—15 лет, когда устанавливаются гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения и усиливается гонадотропная стимуляция яичников. Однако при неблагоприятно протекающей беременности ФцКЯ могут возникать уже в эмбриональном и неонатальном периодах.

Кисты желтого тела (КЖТ) возникают в основном у пациенток с установившимся двухфазным менструальным циклом.

Почти в 60% случаев поражается правый яичник.

Классификация

Выделяют следующие **виды ФцКЯ**:

- фолликулярная киста яичника;
- киста желтого тела.

Этиология и патогенез

ФцКЯ относятся к гормонально-обусловленным и гормонально-зависимым образованиям.

ФцКЯ — образования, развивающиеся из яичниковых везикулярных фолликулов (граафовых пузырьков) под влиянием неадекватной гонадотропной стимуляции яичников (в т.ч. в результате преждевременной активации гипоталамо-гипофизарной системы в детском возрасте) или на фоне воспалительного процесса вследствие накопления жидкости в кистозно-атрезирующемся фолликуле.

Как правило, ФцКЯ представляет собой одностороннее, гладкое, тонкостенное образование диаметром от 2 до 8 см. Внутренняя поверхность кисты гладкая, покрыта одним или двумя слоями эпителиальных клеток. Содержимое жидкое, прозрачное, с высокой концентрацией эстрогенов.

Возникновение **КЖТ** также связано с повышенной продукцией гонадотропных гормонов. Однако они могут развиться и на фоне воспалительного процесса в яичниках, в случае затруднения оттока жидкости из центральной части желтого тела в связи с нарушением функции кровеносной и лимфатической систем.

По строению КЖТ очень схожи с нормальным желтым телом яичника, имеют складчатую внутреннюю поверхность желтого цвета. Содержимое их может быть либо светлым, прозрачным, либо геморрагическим при кровоизлиянии в кисту. Размеры этих кист обычно небольшие — менее 5 см в диаметре.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления функциональных кист яичников подробно описаны в соответствующей главе *(см. главу «Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела»)*. Являясь гормонально-активным образованием, ФцКЯ в детском возрасте может привести к преждевременному половому развитию.

В пубертатном периоде ФцКЯ может стать причиной гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений.

Вырабатывая прогестерон, длительно существующие КЖТ приводят к задержке менструации. В ряде случаев возможно развитие маточного кровотечения в пубертатном периоде.

Осложнениями ФцКЯ являются:
- разрыв кисты яичника;
- перекрут яичника, увеличенного за счет наличия кисты.

Оба осложнения сопровождаются клиническими симптомами острого живота.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При подозрении на ФцКЯ необходимы как минимум следующие исследования:
- общий анализ крови;
- определение в крови С-реактивного белка;
- микробиологическое исследование содержимого влагалища с определением чувствительности к антибиотикам;
- гормональное исследование (определение уровня в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, прогестерона, тестостерона, эстрадиола);
- бимануальное ректоабдоминальное исследование;
- УЗИ органов малого таза в динамике (как в первую — на 7—8-е сутки, так и во вторую фазу менструального цикла).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ФцКЯ необходимо проводить с истинными опухолями яичников и нефункциональными опухолевидными образованиями яичников (эндометриоидные, параовариальные кисты, серозоцеле).

Клинические рекомендации

Выжидательная тактика

При обнаружении кисты в эмбриональном или неонатальном периоде необходимо придерживаться выжидательной тактики. Содержимое кисты аспирируют под контролем УЗИ только в тех случаях, когда имеется высокий риск гипоплазии легкого вследствие его сдавления опухолевидным образованием.

В пубертатном периоде динамическое наблюдение за образованием с использованием УЗИ показано на протяжении не более 3 месяцев.

Хирургическое лечение

Осложненное течение кист яичников практически во всех случаях является показанием к лапароскопии.

Объем оперативного вмешательства зависит от степени сохранности яичниковой ткани:
- при апоплексии показано ушивание разрыва или гемостаз посредством эндокоагуляции;

- при перекруте яичника:
  — в отсутствие некротических изменений — органосохраняющая операция;
  — при полном нарушении питания яичника и его некрозе — овариэктомия.

Гормональная терапия

Гормональная терапия показана в пубертатном периоде **при подозрении на ФцКЯ** или **при персистирующем фолликуле диаметром более 2 см**, а в нейтральном периоде — **при наличии симптомов преждевременного полового развития**:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не более 3 мес ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не более 3 мес.

Отсутствие положительной динамики (уменьшение или исчезновение образования по данным УЗИ, проводимого на 7—8-й день менструального цикла в течение 3 месяцев) является показанием к оперативному лечению — лапароскопии, энуклеации кисты.

Противовоспалительная терапия

С учетом возможности развития ФцКЯ на фоне воспалительного процесса рекомендована также противовоспалительная терапия:

Диклофенак внутрь 0,5—2 мг/кг/сут в 2 приема или в прямую кишку 50 мг 1 р/сут, 7 сут ***или***
Индометацин внутрь 1,5—2,5 мг/кг/сут в 3—4 приема, 7 сут (детям старше 12 лет) ***или***
Нимесулид внутрь 50—100 мг 2 р/сут, 7 сут.

Профилактика рецидивов кист

Для предотвращения повторного образования функциональных кист показано восстановление ритма менструаций с учетом нарушения гормонального статуса.

При недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла назначают гестагены:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 6 мес ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, не менее 6 мес.

В случае **гипоэстрогенемии** (снижение функции яичников) показано применение микродозных КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, не менее 6 мес ***или***
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, не менее 6 мес.

В последующем показана **циклическая витаминотерапия** в течение 3 месяцев:

Аскорбиновая кислота внутрь 0,5 г 2 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес 2—3 р/год

\+

Витамин Е внутрь 200—400 мг/сут, 3 мес 2—3 р/год

\+

Магния лактат/пиридоксин внутрь 1 табл. 2 р/сут, 3 мес 2—3 р/год

\+

Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу менструального цикла, 3 мес 2—3 р/год.

При выявлении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, провоцирующих рецидивы кист, проводят их лечение.

Оценка эффективности лечения

Лечение считается эффективным при нормализации менструального цикла и отсутствии развития ФцКЯ в течение 6 месяцев после окончания лечения (по данным динамического УЗИ на 6—7-й день менструального цикла 1 раз в 3 месяца).

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- наблюдение более 3 месяцев в отсутствие регресса образования по данным УЗИ;
- оперативное вмешательство при впервые обнаруженном в яичнике тонкостенном образовании диаметром менее 8 см у пациенток с нарушением менструального цикла.

Прогноз

При своевременно проведенных лечебных мероприятиях прогноз благоприятный.

Литература

1. *Аветисова К.Р., Волков Н.И., Пшеничникова Т. Лапароскопия в диагностике гинекологических заболеваний у девочек и девушек. Акуш. гин., 1987; 3: 19—25.*
2. *Аветисова К.Р., Мартыш Н.С., Волков Н.И., Самохвалова Т.Н. Критическая оценка некоторых инвазивных и неинвазивных методов исследования, применяемых в гинекологии детского и юношеского возраста. Акуш. гин., 1988; 3: 22—25.*
3. *Адамян Л.В. Диагностика и лечение бесплодного брака. М., 1988; 69—75.*
4. *Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Минина Л.С. Акуш. гин., 1990; 9: 55—57.*
5. *Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Минина Л.С., Оразвалиева Д.Р., Новиков Е.А. Гормональный статус и стероидорецепторная система эндометрия у пациенток с доброкачественными опухолями и эндометриоидными кистами яичников. Акуш. гин., 1990; 9: 55—60.*
6. *Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л., 1990.*
7. *Богданова Е.А., Киселева И.А. Эндоскопическая терапия наружного генитального эндометриоза у подростков. Тезисы II Всероссийской конференции по гинекологии детей и подростков. Барнаул: Белокуриха, 1996; с. 81.*
8. *Богданова Е.А., Киселева И.А., Уваровa Е.В. Показания к проведению плановой лапароскопии в практике гинекологии детского и юношеского возраста. Тезисы I конференции ассоциации гинекологов-ювенологов «Проблемы репродуктивного здоровья девочек и девушек». Вып. 1. М., 1995; с. 16.*
9. *Бугренко Л., Богинская Л., Бреусенко В. и др. Акуш. гин., 1994; 3: 42—45.*
10. *Буянова С.Н., Сенчакова Т.Н., Булычева Е.С. Тактика ведения больных с наружно-внутренним эндометриозом. Гинекология, 2001; 2: 58—60.*
11. *Вихляева Е.М., Железнов Б.И. Эндометриоз: Руководство по эндокринной гинекологии. М.: М.И.А., 2002; 487—570.*
12. *Волков Н.И. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе (клиника, диагностика, патогенез, лечение): Автореф. дис. … д.м.н. М., 1996.*
13. *Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина, 1985.*
14. *Киселева И.А. Лапароскопическая диагностика и лечение наружного генитального эндометриоза у подростков: Тезисы докладов симпозиума детских хирургов «Актуальные вопросы в педиатрии». М.: МЗ РФ (Кафедра детской хирургии РГМУ), 1994; с. 33.*
15. *Киселева И.А. Применение диагностической и оперативной лапароскопии у подростков. Тезисы докладов I Всероссийской конференции детских и подростковых гинекологов «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии». СПб., 1993; 33—34.*
16. *Киселева И.А., Богданова Е.А. Эндоскопическая терапия наружного генитального эндометриоза у подростков: Тезисы Международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. М., 1996; 363—364.*
17. *Кондриков Н.И. Акуш. гин., 1999; 4: 10—13.*
18. *Кондриков Н.И., Адамян Л.В. Акуш. гин., 1999; 2: 9—12.*
19. *Краснопольский В.И., Ищенко А.И., Попандопуло С.И., Маршенина Т.Б., Щукина Н.А. Диагностические возможности компьютерной томографии при распространенных формах генитального эндометриоза с поражением смежных органов. Акуш. гин., 1992; 3—7: 44—47.*

20. Кунвская Д.В., Григорян К.В., Торубаров С.В., Сухих Г.Т. Пробл. репрод., 1999; 2: 62—64.
21. Пшеничникова Т.Я., Дощанова А.М., Кузнецова Т.В. Современные аспекты репродуктивной эдокринологии. М., 1983; 83—89.
22. Старцева Н.В. Эндометриоз у молодых женщин. Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии. 1—3 июня 2000. М., 2000; 71—72.
23. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Значение лапароскопии в оценке степени тяжести и эффективности терапии перитонеального эндометриоза. Акуш. гин., 1996; 5: 8—12.
24. Филиппова Р.Д. Состояние антиспермального иммунитета у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1993.
25. American Fertility Society. Classification of endometriosis. Fertil. Steril. 1979; 32 (5—6): 633—634.
26. Barbiery R.L. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162: 565—567.
27. Chatman D.L., Ward A.B. J. reprod. Med. 1982; 27 (3): 156—160.
28. Gould S., Shannon J., Cunhu G. Nuclear estrogen sites in human endometriosis. Fertil. Steril. 1983; 39 (4): 520—524.
29. Haney A.F., Jenkins S., Weinberg J.B. The stimulus responsible for the peritoneal fluid inflammation observed in infertile women with endometriosis. Fertil. Steril. 1991; 56: 61—64.
30. International Histological Classification of Tumors № 13. Geneva: World Health Organisation 1975.
31. Mahmmond T.A., Templeton A. Ibid. 1991; 6: 544—549.
32. Malinak L.R., Buttrum V.C., Elias S., Simpson J.L. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 327—331.
33. Metller L. New concepts in the diagnosis and treatment of genital endometriosis. Lancaster: Parphenon Publ. Group 1988.
34. Mizutani T., Sugihara A., Nakamura K., et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181 (3): 750—751.
35. Nezhat F., Allan C.J., Nazhat C., Martin D.C. Int. J. Fertil. 1991; 36 (6): 771—776.

Глава 44. Генитальный эндометриоз у подростков

Указатель описаний ЛС

Эндометриоз — патологический процесс, характеризующийся доброкачественным разрастанием ткани, морфологически и функционально подобной слизистой оболочке тела матки (эндометрию), за пределами ее обычного расположения.

Эндометриоидная ткань состоит из эпителиального и стромального компонентов, однако анатомически и морфологически гетеротопии не всегда идентичны тканям эндометрия.

Несмотря на то что часто эндометриоз проявляет макроскопические признаки опухоли, согласно решению ВОЗ его принято классифицировать не как опухоль, а как опухолевидный процесс.

Эпидемиология

Эндометриоз считается одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Это заболевание встречается у 22—27% подростков в возрасте моложе 20 лет.

Классификация

В зависимости от локализации эндометриоидных гетеротопий различают:

- генитальный эндометриоз:
  - наружный (при расположении гетеротопий на яичниках, маточных трубах, связочном аппарате матки и труб, брюшине малого таза и т.д.);
  - внутренний (в толще маточных стенок и интрамуральных отделах маточных труб);
- экстрагенитальный эндометриоз (не связанный с органами репродуктивной системы).

При наружном генитальном эндометриозе тяжесть заболевания оценивают по балльной системе с учетом расположения гетеротопий, глубины поражения, распространенности процесса, наличия и характера спаек **(табл. 44.1)**.

Согласно этой классификации выделяют **4 степени тяжести заболевания**:

- минимальная (I степень распространения) — 1—5 баллов;
- легкая (II степень распространения) — 6—15 баллов;

Таблица 44.1. Классификация стадий эндометриоза (1985)

Локализация	Характеристика эндометриоза		Размеры эндометриоидных гетеротопий		
			< 1 см	1—3 см	> 3 см
			Оценка в баллах		
Брюшина		Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	4	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства			Частичная	Полная	
			4	40	
Спайки (объем поврежденной ткани)			< 1/3 запаяно	1/3—2/3 запаяно	> 2/3 запаяно
Яичники	Правый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Трубы	Правая	Нежные	1	2	4
		Плотные	4[1]	8[1]	16
	Левая	Нежные	1	2	4
		Плотные	4[1]	8[1]	16

[1] Полностью запаянный фимбриальный отдел трубы следует оценивать «>16».

- умеренная (III степень распространения) — 16—40 баллов;
- тяжелая (IV степень распространения) — более 40 баллов.

Внутренний генитальный эндометриоз (аденомиоз) разграничивают на:

- узловой;
- диффузный:
  - I степень — прорастание слизистой оболочки на глубину одного поля зрения при малом увеличении микроскопа;
  - II степень — до середины толщи стенки матки;
  - III степень — в патологический процесс вовлечен весь мышечный слой.

У подростков наиболее часто встречаются **малые формы наружного генитального эндометриоза** (I, реже II степени распространения), являющиеся причиной стойкого болевого синдрома, и гораздо реже, чем у взрослых, можно наблюдать аденомиоз или эндометриоидные кисты яичников.

Этиология и патогенез

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению различных аспектов эндометриоза, этиология и патогенез этого заболевания до конца неясны.

В настоящее время существует более 10 теорий возникновения эндометриоза, в т.ч.:

- теория эмбрионального происхождения;
- имплантационная теория;
- теория метапластического происхождения эндометриоза.

Однако ни одна из этих теорий не может полностью объяснить причины возникновения этого заболевания и многообразие локализаций очагов.

Определенная роль в возникновении эндометриоза отводится следующим факторам:

- конституционально-наследственному;
- изменениям иммунного статуса (нарушения Т-клеточного иммунитета, аутоиммунные реакции).

Несмотря на множество теорий возникновения эндометриоза, установлено, что ведущим звеном в патогенезе данного заболевания является нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Отмечено, что при малых формах эндометриоза в преовуляторном периоде уровень лютеинизирующего гормона в сыворотке крови и фолликулярной жидкости снижен. В то же время у пациенток с эндометриоидными кистами яичников наблюдается резкое повышение содержания фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови на фоне повышенной базальной секреции лютеинизирующего гормона, а также увеличение концентрации эстрадиола и недостаточная функциональная активность желтого тела.

При эндометриозе нарушаются процессы фолликулогенеза, что ведет к формированию овоцитов с пониженной способностью к оплодотворению.

Клинические проявления и симптомы

Клинические проявления **наружного генитального эндометриоза** включают:

- дисменорею (основной симптом у подростков);
- хронические тазовые боли, имеющие цикличный характер (появляются за 2—3 дня до предполагаемой менструации, плохо купируются обезболивающими и спазмолитическими ЛС, самостоятельно проходят к 4—5-му дню цикла);
- диспареунию;
- первичное бесплодие у сексуально активных пациенток.

Клинические проявления **внутреннего эндометриоза**:

- длительные и/или обильные менструации, приводящие к анемии;
- боли в нижних отделах живота накануне и в первые дни менструации;
- увеличение размеров матки, особенно выраженное во вторую фазу менструального цикла;
- межменструальные водянистые выделения из половых путей (редко).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Предположить генитальный эндометриоз у пациенток, не живущих половой жизнью, можно на основании клинико-анамнестических данных и результатов бимануального ректоабдоминального исследования.

При подозрении на генитальный эндометриоз осмотр необходимо проводить как в первую фазу менструального цикла, так и накануне менструации.

В предменструальные дни при эндометриозе отмечаются отечность и болезненность тканей в области внутренних половых органов, напряжение и резкая болезненность (пронизывающая острая боль) крестцово-маточных связок, брюшины в области широких связок матки и позадиматочного пространства. Могут быть болезненны потягивания за шейку матки, матка малоподвижна, при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) размеры матки могут быть значительно увеличены. При исследовании в первую фазу менструального цикла (на 5—7-й день) данная симптоматика исчезает.

Основным методом диагностики **малых форм наружного генитального эндометриоза** является лапароскопия с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала.

Диагноз считается верифицированным при наличии в биопсийном препарате эндометриоидного эпителия, или эндометриоидных желез, или эндометриоидной стромы. Для диагностики **внутреннего и ретроцервикального эндометриоза** (крайне редко встречается у подростков), **а также эндометриоидных кист яични-**

ков кроме бимануального ректоабдоминального исследования у подростков, не живущих половой жизнью, используют:

- УЗИ органов малого таза;
- МРТ (особенно важна для дифференциальной диагностики аденомиоза и миомы матки, степени распространения ретроцервикального эндометриоза, диагностики нарушения архитектоники органов малого таза за счет возможного спаечного процесса, дифференциальной диагностики эндометриоидных кист яичников с другими опухолевидными образованиями органов малого таза и истинными опухолями яичников);
- гистеросальпингографию — при подозрении на наличие внутреннего эндометриоза (редко применяется у подростков);
- гистероскопию.

Характерные **ультразвуковые признаки внутреннего эндометриоза**:

- аномальные кистозные полости в миометрии;
- увеличение размеров матки, особенно переднезаднего, при общей округлости формы;
- изменение размеров матки в зависимости от фазы менструального цикла (увеличение размеров матки во вторую фазу менструального цикла).

В случае **эндометриоза яичников** при **УЗИ** в их проекции выявляют гладкостенные кистозные полости с мелко- и среднедисперсной несмещаемой взвесью.

Гистероскопию проводят в первую фазу менструального цикла (7—9-й день), что иногда позволяет увидеть эндометриоидные ходы. К косвенным признакам диффузного аденомиоза по данным гистероскопии относятся расширение полости матки и изменение рельефа ее стенок: поверхность базального слоя эндометрия приобретает грубый складчатый характер с неровными контурами (феномен «волнообразования»).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз наружного генитального эндометриоза при доминирующем болевом синдроме необходимо проводить в первую очередь с хроническим воспалительным процессом в области придатков матки и дисменореей, обусловленной гиперпростагландинемией.

См. главы «Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек» и «Дисменорея у подростков».

Хронический воспалительный процесс в придатках матки характеризуется:

- отсутствием связи возникновения боли с фазой менструального цикла;
- одинаковыми данными бимануального ректоабдоминального исследования у подростков, не живущих половой жизнью, независимо от фазы менструального цикла, в которую проводится исследование;
- отсутствием характерной резкой болезненности в местах типичного расположения эндометриоидных гетеротопий (крестцово-маточные, широкие связки матки, брюшина позадиматочного пространства).

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения:

- устранение выраженного болевого синдрома (за счет временной полной/частичной блокады репродуктивной системы) и предотвращение развития на его фоне тяжелых неврологических нарушений;
- предотвращение распространения эндометриоза в смежные органы;
- сохранение репродуктивного потенциала и репродуктивной функции девушек.

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению генитального эндометриоза:

- эндометриоидные кисты яичников — лапароскопия, энуклеация кисты с последующей эндокоагуляцией ее ложа или резекция яичников в пределах здоровых тканей при невозможности отсепарования капсулы от ткани яичников;
- наружный эндометриоз — лапароскопия, эндокоагуляция эндометриоидных гетеротопий с последующим промыва-

нием брюшной полости и контрольной ревизией брюшины малого таза;
- ретроцервикальный эндометриоз — иссечение очага эндометриоза;
- наличие противопоказаний к проведению гормональной терапии.

Гормональная терапия

Ввиду необходимости сохранения репродуктивной функции основное значение в лечении эндометриоза у подростков принадлежит фармакотерапии.

У детей моложе 18 лет предпочтительно использование агонистов ГнРГ и КПК.

ЛС выбора:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут с 1—2-го дня менструального цикла непрерывно, 3—6 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3—6 мес **или**

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3—6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня менструального цикла, 3—6 мес.

Альтернативные ЛС:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го дня менструального цикла, непрерывно 6 мес.

На последнем месяце применения агониста ГнРГ пациенткам с генитальным эндометриозом возможно назначение низкодозированных КПК с последующим применением этих ЛС до момента приобретения сексуального опыта и решения вопроса о деторождении:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла **или**

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес.

Терапия противовоспалительными и седативными ЛС

Дополнительно **для купирования боли и предотвращения неврологических нарушений** на фоне применения низкодозированных КПК назначают:

Ибупрофен/питофенон/фенпивериния бромид внутрь 1 табл. 3 р/сут за 4 дня до и в 1-й день менструации **или**

Нимесулид внутрь 1 табл. 3 р/сут за 4 дня до и в 1-й день менструации

+

Валерианы корневища с корнями, настойка, 15 капель 3 р/сут, 6 мес **или**

Пустырника трава, настойка, внутрь 15 капель 3 р/сут, 6 мес.

Оценка эффективности лечения

Эффект лечения оценивается на основании степени достижения поставленных целей.

См. «Клинические рекомендации» («Основные задачи лечения»).

Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном (более 6 месяцев) применении **агонистов ГнРГ** возможно развитие синдрома гипертторможения яичников.

На фоне длительного приема **КПК** могут наблюдаться некоторое повышение массы тела и все побочные эффекты, характерные для назначаемых ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение всей вышеописанной гормональной терапии у подростков возможно лишь после морфологической верификации диагноза генитального эндометриоза.

Прогноз

Благоприятный при своевременно назначенной терапии.

Литература

1. Аветисова К.Р., Волков Н.И., Пшеничникова Т.Я. Лапароскопия в диагностике гинекологических заболеваний у девочек и девушек. Акуш. гин., 1987; 3: 19—25.
2. Аветисова К.Р., Мартыш Н.С., Волков Н.И., Самохвалова Т.Н. Критическая оценка некоторых инвазивных и неинвазивных методов исследования, применяемых в гинекологии детского и юношеского возраста. Акуш. гин., 1988; 3: 22—25.
3. Адамян Л.В. Диагностика и лечение бесплодного брака. М., 1988; 69—75.
4. Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Минина Л.С. Акуш. гин., 1990; 9: 55—57.
5. Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Минина Л.С., Оразвалиева Д.Р., Новиков Е.А. Гормональный статус и стероидорецепторная система эндометрия у пациенток с доброкачественными опухолями и эндометриоидными кистами яичников. Акуш. гин., 1990; 9: 55—60.
6. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л., 1990.
7. Богданова Е.А., Киселева И.А. Эндоскопическая терапия наружного генитального эндометриоза у подростков. Тез. 2-й Всероссийской конференции по гинекологии детей и подростков. Барнаул—Белокуриха, 1996; с. 81.
8. Богданова Е.А., Киселева И.А., Уварова Е.В. Показания к проведению плановой лапароскопии в практике гинекологии детского и юношеского возраста. Тез. 1-й конференции ассоциации гинекологов-ювенологов «Проблемы репродуктивного здоровья девочек и девушек». Вып. 1. М., 1995; с. 16.
9. Бугренко Л., Богинская Л., Бреусенко В. и др. Акуш. гин., 1994; 3: 42—45.
10. Буянова С.Н., Сенчакова Т.Н., Булычева Е.С. Тактика ведения больных с наружновнутренним эндометриозом. Гинекология, 2001; 2: 58—60.
11. Вихляева Е.М., Железнов Б.И. Эндометриоз. В кн.: Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2002; 487—570.
12. Волков Н.И. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе (клиника, диагностика, патогенез, лечение): Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 1996.
13. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина, 1985.
14. Киселева И.А. Лапароскопическая диагностика и лечение наружного генитального эндометриоза у подростков: Тез. докл. симпозиума детских хирургов «Актуальные вопросы в педиатрии». М.: МЗ РФ (Кафедра детской хирургии РГМУ), 1994; с. 33.
15. Киселева И.А. Применение диагностической и оперативной лапароскопии у подростков. Тез. докл. 1-й Всероссийской конференции детских и подростковых гинекологов «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии». СПб., 1993; 33—34.
16. Киселева И.А., Богданова Е.А. Эндоскопическая терапия наружного генитального эндометриоза у подростков: Тез. Международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. М., 1996; 363—364.
17. Кондриков Н.И. Акуш. гин., 1999; 4: 10—13.
18. Кондриков Н.И., Адамян Л.В. Акуш. гин., 1999; 2: 9—12.
19. Краснопольский В.И., Ищенко А.И., Попандопуло С.И., Маршенина Т.Б., Щукина Н.А. Диагностические возможности компьютерной томографии при распространенных формах генитального эндометриоза с поражением смежных органов. Акуш. гин., 1992; 3—7: 44—47.
20. Куявская Д.В., Григорян К.В., Торубаров С.В., Сухих Г.Т. Пробл. репрод., 1999; 2: 62—64.
21. Пшеничникова Т.Я., Дощанова А.М., Кузнецова Т.В. Современные аспекты репродуктивной эдокринологии. М., 1983; 83—89.
22. Старцева Н.В. Эндометриоз у молодых женщин. Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции

по детской и подростковой гинекологии. 1—3 июня 2000. М., 2000; 71—72.
23. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Значение лапароскопии в оценке степени тяжести и эффективности терапии перитонеального эндометриоза. Акуш. гин., 1996; 5: 8—12.
24. Филиппова Р.Д. Состояние антиспермального иммунитета у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1993.
25. American Fertility Society. Classification of endometriosis. Fertil. Steril. 1979; 32 (5—6): 633—634.
26. Barbiery R. L. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162: 565—567.
27. Chatman D.L., Ward A.B. J. Reprod. Med. 1982; 27 (3): 156—160.
28. Gould S., Shannon J., Cunhu G. Nuclear estrogen sites in human endometriosis. Fertil. Steril. 1983; 39 (4): 520—524.
29. Haney A.F., Jenkins S., Weinberg J.B. The stimulus responsible for the peritoneal fluid inflammation observed in infertile women with endometriosis. Fertil. Steril. 1991; 56: 61—64.
30. International Histological Classification of Tumors № 13. Geneva: World Health Organisation 1975.
31. Mahmmond T.A., Templeton A. Ibid 1991; 6: 544—549.
32. Malinak L.R., Buttrum V.C., Elias S., Simpson J.L. Am. J. Obstet. Gynecol. 1980; 137: 327—331.
33. Metller L. New concepts in the diagnosis and treatment of genital endometriosis. Lancaster: Parphenon Publ. Group 1988.
34. Mizutani T., Sugihara A., Nakamura K., et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181 (3): 750—751.
35. Nezhat F., Allan C.J., Nazhat C., Martin D.C. Int. J. Fertil. 1991; 36 (6): 771—776.

Глава 45. Вторичная аменорея

Аменорея — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более.

Аменорея не самостоятельное заболевание, а симптом целого ряда гинекологических, экстрагенитальных и психических заболеваний, действия ЛС и неблагоприятных факторов окружающей среды.

Первичная аменорея — отсутствие менструации и других признаков полового созревания до 14 лет или отсутствие менструации до 16 лет при наличии других признаков полового созревания.

Вторичная аменорея (ВА) — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более после периода нормального или измененного менструального цикла.

Отсутствие менструаций перед менархе или сразу после него, во время беременности и лактации, после менопаузы — физиологические явления и в данной главе не рассматриваются.

Распространенность аменореи в популяции составляет 3,5%, а в структуре нарушений менструального цикла и генеративной функции — до 10%. Наиболее часто встречается ВА (до 75% случаев).

В зависимости от уровня поражения репродуктивной системы выделяют следующие **клинические формы ВА**:

- маточная форма;
- яичниковые формы:
  - синдром резистентных яичников;
  - синдром истощения яичников (СИЯ);
  - синдром поликистозных яичников *(см. подглаву «Синдром поликистозных яичников» в главе «Бесплодие»)*;
  - аутоиммунные поражения яичников;
  - ятрогенные нарушения функции яичников;
- функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы:
  - синдром гиперпролактинемии *(см. главу «Гиперпролактинемия»)*;
  - аменорея на фоне уменьшения МТ;
  - стрессовая аменорея;
  - аменорея спортсменок;
  - синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (ятрогенная форма);
- органические поражения гипоталамо-гипофизарной области:
  - опухоли гипофиза;
  - синдром «пустого» турецкого седла;
  - послеродовой гипопитуитаризм.

Помимо «гинекологических» причин, ВА может развиться и при ряде экстрагенитальных заболеваний:

- опухолях мозга;
- психических заболеваниях;
- хронических истощающих инфекциях;
- заболеваниях или опухолях надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез.

В зависимости от уровня гонадотропных гормонов в сыворотке крови выделяют:

- гипогонадотропные аменореи;
- нормогонадотропные аменореи;
- гипергонадотропные аменореи.

При всех формах ВА нарушения развития вторичных половых признаков нет.

Маточная форма вторичной аменореи

Указатель описаний ЛС

Классификация

Состояния, сопровождающиеся маточной формой ВА:

- синдром Ашермана (внутриматочные синехии);
- туберкулезный эндометрит;
- синехии в цервикальном канале.

Этиология и патогенез

Причины развития маточной формы ВА:

- внутриматочные вмешательства (аборты, роды, операции);
- криминальные аборты;
- эндометрит неспецифической и туберкулезной этиологии.

Маточная форма ВА относится к **нормогонадотропным аменореям**, при которых циклическая гормональная функция яичников не нарушена.

Эта форма аменореи наиболее часто развивается вследствие полной или частичной облитерации полости матки спайками (синехиями).

Грубые фиброзно-склеротические процессы в эндометрии могут быть следствием туберкулезного эндометрита.

Клинические признаки и симптомы

Помимо отсутствия менструаций, пациентки могут предъявлять следующие жалобы циклического характера:

- боли внизу живота и в пояснице;
- нагрубание молочных желез.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимые методы обследования:

- сбор анамнеза (обращают на себя внимание сведения о неоднократных внутриматочных вмешательствах);
- определение уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β-ХГ) в сыворотке крови (для исключения беременности);
- трансвагинальное УЗИ;

- гистерография;
- гистероскопия.

При подозрении на эндометрит:
- посев содержимого матки, полученного при аспирации или выскабливании, на специфические среды;
- исключение туберкулеза других органов.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами ВА и аномалиями развития половых органов.

Клинические рекомендации

Лечение во всех случаях хирургическое. Рекомендуется гистерорезектоскопия в предполагаемые дни менструаций с иссечением синехий.

После оперативного вмешательства на протяжении 2—3 месяцев проводят циклическую терапию **эстроген-гестагенными ЛС**:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут (в первые после операции сутки 2—4 мг/сут), 21—28 сут ***или***
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут (в первые после операции сутки 2—4 мг/сут), 21—28 сут

\+

Дидрогестерон внутрь 20 мг 1 р/сут с 14-х по 28-е сут ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут с 14-х по 28-е сут.

Иногда внутриматочное вмешательство, направленное на разрушение синехий, приходится проводить повторно.

Если причиной заболевания является туберкулезная инфекция, то наблюдение и лечение проводятся у фтизиогинеколога.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:
- восстановление менструального цикла;
- возможность беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты гормональных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.

Ошибки и необоснованные назначения

Введение внутриматочных средств, которые сами могут способствовать образованию синехий, при маточной форме ВА нецелесообразно.

Прогноз

Зависит от степени поражения базального слоя эндометрия.

При восстановлении менструального цикла и наступлении беременности возможны следующие **осложнения**:
- самопроизвольные выкидыши;
- преждевременные роды;
- предлежание плаценты;
- фетоплацентарная недостаточность;
- кровотечение в послеродовом периоде.

При полном поражении базального слоя эндометрия восстановление менструаций не происходит.

В подобных случаях беременность возможна с использованием суррогатной матери и яйцеклетки пациентки.

Синдром резистентных яичников

Указатель описаний ЛС

Синдром резистентных яичников (СРЯ) — комплекс патологических симптомов, возникающий у женщин моложе 36—37 лет и характеризующийся вторичной аменорей, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, наличием макро- и микроскопически неизмененных яичников и высоким уровнем гонадотропинов в крови.

Эпидемиология

СРЯ является причиной ВА в 2—10% случаев.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез СРЯ до настоящего времени точно неизвестны.

Эта форма ВА относится к **гипергонадотропным аменореям**.

Существуют следующие **теории развития этого состояния**:

- аутоиммунная теория (эта форма аменореи может наблюдаться при таких аутоиммунных заболеваниях, как болезнь Хашимото, миастения, гипопаратиреоидизм, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и др. При гистологическом исследовании яичников пациенток с аутоиммунными заболеваниями может обнаруживаться лимфоцитарная инфильтрация в развивающихся фолликулах);
- аномалии молекул фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или мутации гена рецептора к ФСГ;
- существование ингибитора связывания ФСГ с рецепторами на клетках гранулезы;
- влияние ятрогенных факторов: радиорентгенографии, цитотоксических ЛС, иммунодепрессантов.

Клинические признаки и симптомы

Первая менструация, как правило, наступает своевременно.

Аменорея появляется через 5—10 лет после менархе, однако у 84% пациенток отмечаются эпизодические менструации, редкие «приливы» жара.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные диагностические критерии СРЯ:

- вторичная аменорея;
- эпизодические приливы и менструальноподобные выделения;
- высокие уровни ФСГ и ЛГ в сыворотке крови, нередко ЛГ > ФСГ;
- низкий уровень эстрогенов сыворотки крови;
- первая прогестероновая проба[1] чаще положительная, вторая и третья пробы — отрицательные;
- проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме[2] положительная;
- при УЗИ, лапароскопии яичники и матка средних размеров или несколько уменьшены, определяются фолликулы;
- в биоптатах яичников обнаруживаются примордиальные и преантральные фолликулы (лапароскопию с биопсией проводят при настоятельном желании женщины знать свой прогноз).

---

[1]Прогестероновая проба:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Проба считается положительной, если после отмены ЛС возникает менструальноподобное кровотечение. Положительная проба позволяет исключить маточную форму аменореи и указывает на достаточное количество эстрогенов.

[2]Проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут (до достижения толщины эндометрия по данным УЗИ 8—10 мм).

Затем добавить дидрогестерон:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Положительная проба — возникновение менструальноподобного кровотечения после отмены ЛС (позволяет исключить маточную форму аменореи и указывает на выраженный дефицит половых гормонов).

Дифференциальный диагноз

Для исключения аденомы гипофиза необходима рентгенография черепа и турецкого седла, компьютерная томография (КТ) или МРТ.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику СРЯ с СИЯ (табл. **45.1**).

Клинические рекомендации

Для нормализации менструального цикла, а также профилактики метаболических нарушений до возраста 45—50 лет проводят комбинированную ЗГТ двух- и трехфазными эстроген-гестагенными средствами:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- улучшение самочувствия женщины;
- улучшение качества жизни;
- улучшение данных денситометрии и нормализации липидного спектра крови (если отмечались нарушения).

Таблица 45.1. Дифференциальная диагностика яичниковых форм вторичной аменореи

Показатели	СРЯ	СИЯ
Вегето-сосудистые нарушения	Отсутствуют или редкие	Выражены
Уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке крови	Повышены, ЛГ > ФСГ	Повышены, ФСГ > ЛГ
Прогестероновая проба	Положительная или отрицательная	Отрицательная
Проба с гонадотропинами	Отрицательная	Отрицательная
Размеры яичников (при УЗИ)	Нормальные или уменьшены	Резко уменьшены
Фолликулярный аппарат	Определяется	Не определяется

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно нагрубание молочных желез, особенно в первые месяцы лечения.

Ошибки и необоснованные назначения

Длительная монотерапия эстрогенами женщинам с сохраненной маткой не показана, т.к. может привести к развитию гиперплазии и даже рака эндометрия.

Прогноз

Беременность возможна лишь при экстракорпоральном оплодотворении с использованием донорской яйцеклетки.

Имеются единичные сообщения о беременности, возникшей при лечении эстрогенами или КПК.

Синдром истощения яичников

Указатель описаний ЛС

Синдром истощения яичников — комплекс патологических симптомов, обусловленных эстрогенной недостаточностью в результате преждевременного истощения фолликулярного аппарата яичников у женщин моложе 36—37 лет, у которых в прошлом были нормальные менструальная и репродуктивная функции.

Эпидемиология

Частота СИЯ в популяции составляет менее 1%.

Этиология и патогенез

СИЯ относится к **гипергонадотропным аменореям**.

Этиология и патогенез этого заболевания изучены недостаточно.

Существует несколько **теорий развития СИЯ**:

- генетические аномалии, приводящие к гибели овоцитов и фолликулов, число которых уже при рождении уменьшено;
- аутоиммунные нарушения (СИЯ может сочетаться с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото, аплазия тимуса);
- вирусные инфекции, краснуха, гипо- и авитаминозы, воздействие радиации и химических агентов в антенатальном периоде и раннем детстве;
- дефекты структуры гонадотропинов.

В результате воздействия одного или нескольких из перечисленных факторов в фолликулярном аппарате яичников преждевременно развиваются дегенеративные изменения, приводящие к их «выключению» и, как следствие, эстрогендефицитному состоянию.

Клинические признаки и симптомы

Первым симптомом СИЯ является ВА в возрасте моложе 36—37 лет.

В дальнейшем появляются симптомы, характерные для климактерического периода.

См. главы «Климактерический период и менопауза», «Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде», «Остеопороз в постменопаузе».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные диагностические критерии СИЯ:
- значительное повышение уровня гонадотропинов в сыворотке крови (особенно ФСГ);
- резкое снижение содержания эстрогенов в сыворотке крови;
- уменьшение размеров яичников и отсутствие в них фолликулов (по данным УЗИ).

Ценными для диагностики являются лапароскопия с биопсией яичников (выявляются небольшого размера морщинистые яичники, фолликулы отсутствуют).

Однако диагноз СИЯ можно с уверенностью поставить и без лапароскопии, на основании характерных клинических симптомов и указанных выше диагностических критериев.

Дифференциальный диагноз

Следует проводить с СРЯ **(табл. 45.1)**.

Клинические рекомендации

Показано назначение **ЗГТ** до возраста естественной менопаузы и затем по показаниям. Предпочтение следует отдавать двух- и трехфазным эстроген-гестагенным ЛС в циклическом режиме:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Пациентки с СИЯ подлежат обязательному диспансерному наблюдению до возраста 45—50 лет.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:
- улучшение самочувствия женщины;
- улучшение качества жизни;
- улучшение данных денситометрии и нормализации липидного спектра крови (если отмечались нарушения).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты применения ЛС для ЗГТ приведены в I разделе этой книги.

Ошибки и необоснованные назначения

Лечение, направленное на стимуляцию функции яичников, нецелесообразно, т.к. фолликулярный аппарат яичников истощен.

Прогноз

У больных с СИЯ процесс необратим.

Прогноз в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функций неблагоприятный. Теоретически беременность возможна при экстракорпоральном оплодотворении с использованием яйцеклетки донора.

Лечение позволяет предотвратить развитие остеопороза и преждевременное старение.

Учитывая наследственную предрасположенность к этому заболеванию, дочерям пациенток с СИЯ следует рекомендовать беременность и роды в молодом возрасте.

Ятрогенные и аутоиммунные формы яичниковой аменореи

Указатель описаний ЛС

Эпидемиология

Ятрогенные и аутоиммунные формы яичниковой аменореи — очень редкая патология.

В специальной литературе описано около 30 случаев изолированных аутоиммунных оофоритов.

Этиология и патогенез

Все подобные ВА — **гипергонадотропные**.

К числу аутоиммунных заболеваний, которые могут быть **причиной ВА**, относятся:

- гипофункция надпочечников;
- гипопаратиреоидизм;
- гипофизит;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- ревматоидный артрит;
- миастения;
- системная красная волчанка;
- тиреоидиты;
- витилиго;
- алопеция;
- врожденная аплазия тимуса и др.

При аутоиммунных полиэндокринопатиях ВА может наблюдаться в 25—60% случаев. Однако роль аутоиммунных процессов в развитии яичниковой формы ВА требует уточнения, особенно в случаях изолированного поражения яичников.

Вмешательства, которые могут привести к развитию ятрогенной формы яичниковой аменореи:

- применение ГКС, антидепрессантов;
- длительный прием гормональных контрацептивов;
- применение лучевой и химиотерапии.

Клинические признаки и симптомы

Специфические клинические проявления отсутствуют.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз можно предположить при наличии у больных с аменореей перечисленных аутоиммунных заболеваний.

Дифференциальный диагноз

Следует проводить с другими видами ВА.

Клинические рекомендации

В настоящее время признанной эффективной тактикой ведения пациенток с аутоиммунной и ятрогенной формами яичниковой аменореи является **экстракорпоральное оплодотворение** и **ЗГТ**:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Положительные эффекты применения ГКС при аутоиммунном поражении яичников не доказаны.

Прогноз

Прогноз при этих формах аменореи серьезен.

Применение агонистов ГнРГ во время химиотерапии позволяет снизить риск развития в последующем яичниковой недостаточности.

Аменорея на фоне потери массы тела

Указатель описаний ЛС

Этиология и патогенез

Аменорея на фоне потери МТ наступает при так называемой косметической диете.

Эта форма аменореи относится к **гипогонадотропным** функциональным гипоталамо-гипофизарным ВА.

Известно, что жировая ткань — место синтеза и метаболизма половых гормонов. Быстрая потеря 10—15% жировой ткани может приводить к аменорее.

Возможно, в развитии аменореи при потере МТ играет роль повышение концентрации в сыворотке крови лептина — белкового вещества, образующегося в адипоцитах и регулирующего пищевое поведение.

Помимо диеты пациентки нередко используют диуретические и/или анорексические средства, очистительные клизмы, искусственно вызванную рвоту и большие физические нагрузки, которые также могут оказывать отрицательный потенциирующий эффект.

Клинические признаки и симптомы

Пациентки обычно скрывают факт соблюдения косметической диеты и голодания.

Как правило, это женщины с сильным волевым характером, отличной учебой и стремлением к лидерству.

На фоне продолжающейся потери МТ могут отмечаться гипотония, брадикардия, гипотермия, гипогликемия.

В случае вмешательства родственников нередко возникают конфликты в семье, агрессивность, бессонница, депрессия. В последующем может развиться отвращение к пище, прием которой провоцирует рвоту.

При продолжающейся потере МТ и отрицательной динамике психического состояния может развиться **нервная анорексия** — упорный, обусловленный психическим заболеванием отказ от приема пищи, сопровождающийся исхуданием и другими симптомами голодания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностические критерии аменореи на фоне потери МТ:

- данные анамнеза (совпадение появления аменореи с потерей МТ);

- данные физикального обследования (резкая худоба, сухая кожа, дряблые молочные железы);
- снижение уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови;
- уменьшение размеров матки по данным УЗИ.

Размеры яичников по данным УЗИ не изменены, фолликулярный аппарат сохранен.

Проба с прогестагенами может быть положительная или отрицательная в зависимости от длительности аменореи и степени гипоэстрогении.

Проба с эстрогенами-гестагенами — положительная.

Дифференциальный диагноз

При нервной анорексии необходимо проводить дифференциальную диагностику с шизофренией.

Клинические рекомендации

Рекомендуются полноценное питание (2000—2500 ккал/сут), витаминотерапия (особенно витаминами групп В, С, Е).

В отсутствие эффекта на фоне восстановления МТ и витаминотерапии показана **комбинированная циклическая ЗГТ** в течение 2—3 месяцев:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Для оценки возможного самостоятельного восстановления цикла терапия отменяется через 2—3 месяца.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ЗГТ описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

Прогноз для восстановления регулярных менструальных циклов и генеративной функции благоприятный.

Стрессовая аменорея

Указатель описаний ЛС

Этиология и патогенез

Стрессовая (психогенная) аменорея относится к **гипогонадотропным аменореям.**

Патогенез развития этого состояния представлен на **рисунке 45.1**.

Клинические признаки и симптомы

Единственным проявлением заболевания является аменорея.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз не представляет затруднений из-за четкой связи наступления аменореи со стрессовой ситуацией.

Диагностические критерии стрессовой аменореи:

- низкие уровни гонадотропинов и эстрогенов в сыворотке крови;
- часто повышенная концентрация кортизола и АКТГ в сыворотке крови;
- проба с эстроген-гестагенами — положительная, с гестагенами может быть как положительной, так и отрицательной.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими формами ВА.

Клинические рекомендации

Необходимо устранить стрессовый фактор или снизить реакцию на него (консультация психотерапевтом, применение «малых» транквилизаторов).

При длительном отсутствии менструаций (более 6 месяцев) показано применение комбинированной циклической низкодозированной ЗГТ, длительность которой в среднем составляет 2—3 месяца:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут
+
(после окончания курса)

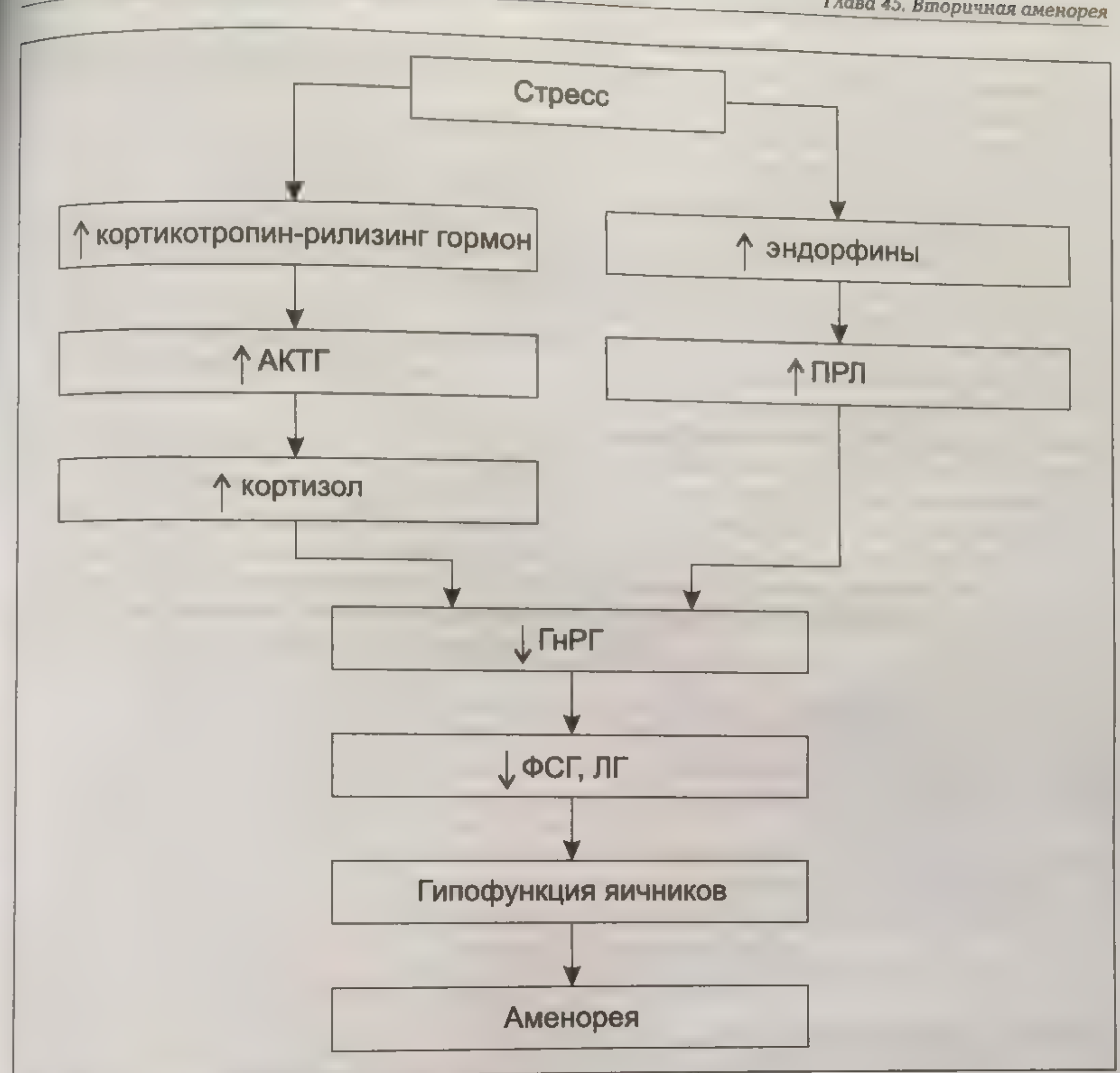


Рис. 45.1. Патогенез стрессовой аменореи

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Для восстановления фертильности показана терапия, стимулирующая гипоталамо-гипофизарную систему — агонисты ГнРГ в импульсном режиме или гонадотропины:

Менотропины в/м 150—300 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструальноподобной реакции.

Начальная доза зависит от выраженности гонадотропной недостаточности.

Адекватность дозы оценивается по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу повышают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Введение ЛС продолжают до образования зрелых фолликулов диаметром 18—20 мм, затем:

Гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1—3 р/сут, 10—12 сут ***или***
Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут, или во влагалище 100 мг 2—3 р/сут, или в/м 1 мл 2,5% р-ра 1 р/сут, 10—12 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

Прогноз, как правило, благоприятный и во многом зависит от длительности воздействия стрессового фактора, психологических особенностей личности пациента и исходного состояния здоровья.

Аменорея спортсменок

Указатель описаний ЛС

Этиология и патогенез

Аменорея у спортсменок и балерин относится к **гипогонадотропным**.

При этой форме аменореи наблюдается сочетание двух факторов: психогенного и дефицита МТ.

Клинические признаки и симптомы

 *Клинические проявления подробно описаны в подглаве «Аменорея на фоне потери массы тела».*

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз не представляет затруднений с учетом занятий и стиля жизни пациенток: физические, психические нагрузки и дефицит питания.

При лабораторных и инструментальных исследованиях отмечается:

- снижение в сыворотке крови уровней гонадотропинов, эстрогенов, трийодтиронина и тироксина;
- повышение в сыворотке крови концентрации АКТГ, кортизола и гормона роста;
- пробы с эстроген-гестагенами и ГнРГ положительные;
- органические изменения гипоталамо-гипофизарной зоны при МРТ отсутствуют.

Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо исключать органическое поражение гипоталамо-гипофизарной зоны как причину развития ВА.

Клинические рекомендации

Основное место в лечении этого вида аменореи принадлежит изменению стиля жизни (восстановление МТ, снижение физических нагрузок).

Показан прием **«малых» транквилизаторов, низкодозированная ЗГТ** после восстановления МТ:

| *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут*

\+

+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+
(после окончания курса)
Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Для восстановления фертильности показано использование стимулирующих овуляцию средств.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ЗГТ описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

Прогноз, как правило, благоприятный.

Синдром гипертоморможения гонадотропной функции гипофиза

Указатель описаний ЛС

Агонисты дофаминовых рецепторов
Бромокриптин
Каберголин
Хинаголид

Антиэстрогены
Кломифен

Гонадотропины
Гонадотропин хорионический
Менотропины

Синдром гипертооможения гонадотропной функции гипофиза (СГГФГ) — отсутствие менструации в течение более чем 3 месяцев после отмены КПК, агонистов ГнРГ, даназола или в течение 10—12 месяцев после последней инъекции депо-формы медроксипрогестерона.

Эпидемиология

Факторы, предрасполагающие к развитию СГГФГ:
- позднее менархе;
- длительная дисфункция яичников (в анамнезе);
- одновременный прием с гормональными средствами ЛС фенотиазинового ряда, резерпина, антидепрессантов и наркотиков.

Этиология и патогенез

У 90% женщин с СГГФГ выявляются уменьшенные размеры турецкого седла, а следовательно, и уменьшен в размерах гипофиз, который, по-видимому, более чувствителен к тормозящему воздействию различных ЛС, что может проявляться гипертоможением его функции.

Клинические признаки и симптомы

Основным симптомом СГГФГ является ВА после отмены вышеуказанных ЛС, клинические признаки эстрогендефицитных состояний («приливы», гипергидроз и пр.) отсутствуют.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Решающее значение в постановке диагноза СГГФГ принадлежит анамнестическим данным о применении ЛС, тормозящих секрецию гонадотропинов.

Диагностические критерии СГГФГ:
- уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола в сыворотке крови снижены;

- уровень пролактина в сыворотке крови нередко незначительно повышен;
- проба с гестагенами может быть как положительной, так и отрицательной;
- проба с эстроген-гестагенами, как правило, положительная;
- по данным УЗИ половых органов матка и яичники не изменены или уменьшены в размерах.

Дифференциальный диагноз

Для исключения аденомы гипофиза показана рентгенография турецкого седла, при необходимости — КТ или МРТ.

Клинические рекомендации

При СГГФГ патогенетически обосновано назначение **ЛС, индуцирующих овуляцию**.

Кломифен более эффективен при нормальном и незначительно сниженном уровне эндогенных эстрогенов:

Кломифен внутрь 50—150 мг 1 р/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла, 1—3 мес.

Лечение можно начинать и с **гонадотропинов**, особенно для восстановления фертильности:

Менотропины в/м 150—300 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3—5-го дня менструальноподобной реакции.

Начальная доза зависит от выраженности гонадотропной недостаточности.

Адекватность дозы оценивается по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу повышают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Введение ЛС продолжают до образования зрелых фолликулов диаметром 18—20 мм, затем:

Гонадотропин хорионический в/м 10 000 ЕД, однократно.

При аменорее-галакторее показано назначение ЛС, тормозящих секрецию ПРЛ. Терапию продолжают в среднем 6 месяцев после стойкого снижения уровня пролактина.

ЛС выбора:

Бромокриптин внутрь 0,625—1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут) **или**

Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).

Альтернативные ЛС:

Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).

Имеются сведения об успешном применении при этой форме аменореи внутриматочных контрацептивов.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:
- восстановление менструального цикла;
- восстановление фертильности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ЛС, применяющихся при лечении СГГФГ, подробно описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

Прогноз благоприятный. У большинства пациенток менструальные циклы восстанавливаются самостоятельно, без лечения, а около 30% пациенток нуждаются в комплексном лечении.

При выраженном торможении (уровни гонадотропинов на грани чувствительности метода) реакция эндометрия на прогестерон и циклическую гормонотерапию

может отсутствовать, что, возможно, связано с атрофическими изменениями эндометрия или нечувствительностью его к гормонотерапии.

Реальной **профилактикой** СГГ является тщательный отбор женщин перед назначением эстроген-гестагенных ЛС с контрацептивной и лечебной целью.

Опухоли гипофиза

Этиология и патогенез

Опухоли гипофиза, расположенные внутри турецкого седла («интраселярные») и в области, прилежащей к турецкому седлу («параселярные»), могут приводить к гипофизарной недостаточности и как следствие — развитию ВА.

Клинические признаки и симптомы

Непостоянными клиническими проявлениями таких опухолей помимо ВА могут быть головные боли или офтальмологические симптомы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Наиболее информативным методом диагностики является МРТ с использованием контрастного вещества, которая в подавляющем большинстве случаев позволяет выявлять опухоль, судить о ее топографии и предполагать ее гистологические особенности.

Дифференциальный диагноз

Следует проводить с другими опухолями головного мозга, синдромом «пустого» турецкого седла.

Клинические рекомендации

Лечение должно осуществляться совместно нейрохирургом, эндокринологом и гинекологом.

Вопрос о необходимости хирургического лечения решает нейрохирург.

В последующем показана **ЗГТ**:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

По показаниям: ГКС и гормоны ЩЖ.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

 *Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.*

Прогноз

Прогноз сложный.

Зависит от стабильности или прогрессирования процесса.

Синдром «пустого» турецкого седла

Указатель описаний ЛС

Если гипофиз не заполняет турецкое седло, то в оставшееся пространство проникает выступ оболочек мозга, наполненный цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ), и оно становится как бы продолжением субарахноидального пространства. Такое нарушение называют **«пустым» турецким седлом**.

Эпидемиология

При аутопсиях «пустое» турецкое седло выявляют в 5% случаев, из них в 85% — у женщин. Частота галактореи-аменореи при «пустом» турецком седле равна 4–16%.

Классификация

Выделяют **первичный** и **вторичный синдром** «пустого» **турецкого седла**.

Этиология и патогенез

Первичный синдром «пустого» турецкого седла обусловлен врожденным дефектом диафрагмы седла, открывающим доступ ЦСЖ в турецкое седло. Физиологические перепады давления ЦСЖ деформируют гипофиз и постепенно приводят к расширению турецкого седла. Внутричерепная гипертензия повышает риск расширения турецкого седла. Первичный синдром «пустого» турецкого седла наиболее часто выявляют у женщин среднего возраста, страдающих ожирением.

Вторичный синдром «пустого» турецкого седла развивается вследствие сокращения размеров или разрушения увеличенного гипофиза. Причины возникновения вторичного «пустого» турецкого седла:
- частые беременности;
- патологические роды;
- арахноидиты, арахноидальные кисты;
- инфаркт гипофиза;
- некроз гранулем, гуммы гипофиза;
- некроз при кровоизлияниях в аденомы гипофиза.

При первичном синдроме «пустого» турецкого седла функция гипофиза, как правило, не нарушена. Изредка у пациенток с этим вариантом синдрома наблюдается гипофизарная недостаточность, причина развития которой — сдавление ножки гипофиза, нарушающее транспорт либеринов из гипоталамуса в гипофиз.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина гетерогенна и зависит от поражения тех или иных тропных функций аденогипофиза.

Нарушение эндокринных функций наблюдается почти у $^2/_3$ пациенток:

- ВА — гипогонадотропный гипогонадизм (70%);
- недостаточность соматотропного гормона (50%);
- несахарный диабет (11%);
- нарушение тиреотропной и адренокортикотропной функции (6%).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Поскольку возможно сочетание «пустого» седла и аденомы, необходима ежегодная МРТ головного мозга с контрастным веществом.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с опухолями гипофиза.

Клинические рекомендации

Лечение назначается в зависимости от характера эндокринных нарушений.

Пациентки нуждаются в наблюдении эндокринолога, нейрохирурга, гинеколога.

При гипогонадотропном гипогонадизме показана комбинированная циклическая низкодозированная ЗГТ половыми гормонами до возраста менопаузы:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

Прогноз сложный, зависит от стабильности или прогрессирования процесса.

Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана)

Указатель описаний ЛС

Эпидемиология

Истинная частота этой патологии неизвестна, поскольку она может протекать в стертой форме, под «маской» гипофункции ЩЖ или даже вегетативно-сосудистой дистонии по гипотоническому типу. Частота клинически проявляющего заболевания составляет 0,1%, но после массивных послеродовых или постабортных кровотечений достигает 40%.

Совершенствование акушерской помощи и борьбы с кровопотерей в родах снизило частоту синдрома Шихана, который в наше время является большой редкостью.

Этиология и патогенез

Синдром Шихана развивается вследствие некротических изменений в гипофизе, возникающих на фоне спазма или внутрисосудистого свертывания крови в сосудах передней доли гипофиза вследствие тяжелого гестоза, кровотечений или бактериального шока при родах или аборте. Развивающийся в результате этого дефицит гонадотропных гормонов, ТТГ и АКТГ обусловливает характерную клиническую картину.

Клинические признаки и симптомы

Характерным признаком синдрома Шихана считают отсутствие нагрубания молочных желез после родов и агалактию.

Дефицит гонадотропных гормонов приводит к ВА или олигоменорее.

В случае дефицита ТТГ развивается вторичный гипотиреоз, а снижение выработки АКТГ приводит к вторичной недостаточности надпочечников с дефицитом глюкокортикоидов, что проявляется тошнотой, рвотой и ортостатической гипотонией. Отмечаются также гипогликемия и гипогликемический тип гликемической кривой при нагрузке глюкозой.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основополагающим моментом в диагностике синдрома Шихана является связь начала заболевания с кровотечением или септическим шоком при родах или аборте.

При лабораторном исследовании выявляют разные степени снижения в сыворотке крови уровня ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, эстрадиола, кортизола, трийодтиронина и тироксина.

При введении тропных гормонов соответственно повышается уровень периферических гормонов в крови.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с аддисоновой болезнью, микседемой, нервной анорексией, опухолью гипофиза.

Клинические рекомендации

В зависимости от клинических проявлений назначается заместительная терапия соответствующими гормонами.

При аменорее или олигоменорее рекомендуется ЗГТ половыми гормонами:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Показано наблюдение эндокринологом и акушером-гинекологом.

Больных с тяжелой формой синдрома Шихана лечат только в условиях эндокринологического стационара.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

Зависит от своевременности начала терапии.

Литература

1. *Сметник В.П. Акуш. гин., 1986; 5: 61—64.*
2. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2003.*
3. *Сметник В.П., Фанченко Н.Д., Хдайб Ф. Акуш. гин., 1990; 6: 29—31.*
4. *Aittomaki K., Dieguez Lucena J.L., Pakarien P., et al. Cell 1995; 82: 959—967.*
5. *Ataya K., Rao L.V., Lawrence E., Kimmel R. Biol Reprod 1995; 52: 365—372.*
6. *Ataya K., Rydyn E., Ramahi-Ataya A., Orton C.G. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80: 790 c.*
7. *Betterle C., Rossi A., Daela Peria S., et al. Clin. Endocrinol. 1993; 39: 35—43.*
8. *Blumenfeld Z. In: Advances in Gynecol. Endocrinol. A.R. Genazzani, F. Petraglia,*

P.G. Artini, editors. The Parthenon Publishing Group 2002; 151—167.

9. *Blumenfeld Z., Avivi I., Linn S., et al. Hum. Reprod. 1996; 11: 1620—1626.*
10. *Cramer D.W., Goldstein D.P., Fraer C., et al. Mol. Hum. Reprod. 1992; 2: 145 c.*
11. *Fenichel P. In: Advances in Gynecol. Endocrinol. A.R. Genazzani, F. Petraglia, P.G. Artini, editors. The Parthenon Publishing Group 2002; 143—148.*
12. *Hoeck A., Schoemaker J., Drexhage H.A. Endocrin. Rev. 1997; 18: 107—134.*

Глава 46. Гиперплазия эндометрия

Указатель описаний ЛС

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и в меньшей степени стромального компонентов эндометрия.

Эпидемиология

Эпидемиологические данные о частоте ГЭ отсутствуют; по данным обращаемости частота ГЭ варьирует в зависимости от формы и возраста пациенток от 10 до 30%. Наиболее часто ГЭ выявляют у женщин в возрасте 45—55 лет.

Факторы, предрасполагающие к развитию ГЭ:

- раннее менархе и поздняя менопауза;
- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников;
- заболевания, приводящие к нарушениям функции яичников и сопровождающиеся ановуляцией (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ожирение, сахарный диабет 2-го типа);
- терапия тамоксифеном;
- заместительная терапия эстрогенами.

Классификация

Классификация ГЭ основана на структурных и цитологических изменениях эндометрия.

Выделяют следующие **формы**:

- гиперплазия без атипии:
  — простая;
  — сложная (аденоматозная);
- атипическая гиперплазия:
  — простая;
  — сложная (аденоматозная).

Этиология и патогенез

Эндометрий представляет собой гормоночувствительную ткань, находящуюся под влиянием эстрогенов

и прогестерона. Эстрогены оказывают митогенный эффект на эндометрий, обеспечивая его рост и пролиферацию, прогестерон — антипролиферативное действие.

В развитии ГЭ играет роль как абсолютная, так и относительная гиперэстрогения, проявляющаяся длительным воздействием эстрогенов на фоне недостатка прогестерона. В ряде случаев ГЭ возникает и в отсутствие явных гормональных нарушений, возможно являясь результатом нарушения взаимодействий гормонов с рецепторами, избыточного локального влияния факторов роста, таких как инсулиноподобный, эпидермальный и трансформирующий.

Есть основания полагать, что возникновение ГЭ может быть связано с ингибированием апоптоза.

Гиперплазия может развиваться в базальном и функциональном слоях эндометрия, быть диффузной и очаговой.

Клинические признаки и симптомы

Основным клиническим симптомом ГЭ являются **маточные кровотечения**:

- у 60—70% пациенток отмечаются нарушения менструального цикла в виде задержек менструаций от 1 до 3 месяцев (олигоменорея), сменяющихся длительными кровянистыми выделениями из половых путей различной интенсивности (менометроррагии);
- реже, преимущественно у женщин без метаболических нарушений, ГЭ может проявляться циклическими маточными кровотечениями, возникающими в дни менструации и продолжающимися более 7 дней (меноррагии);
- примерно в 20—25% случаев ГЭ проявляется кровотечениями на фоне ановуляторного нерегулярного менструального цикла;
- в 5—10% случаев кровотечения возникают на фоне аменореи — отсутствия самостоятельных менструаций (метроррагии).

Характер нарушений менструального цикла не зависит от выраженности пролиферативных изменений эндометрия.

Крайне редко ГЭ может наблюдаться на фоне регулярного менструального цикла, клинически не проявляясь кровотечениями, и быть диагностированной при УЗИ органов малого таза.

У 60—70% пациенток с ГЭ имеется **ожирение** различной степени выраженности, сопровождающееся метаболическими нарушениями в виде **гиперинсулинемии** и **дислипидемии**.

У 70—75% пациенток с ГЭ и ожирением определяются клинические признаки **вирилизации**. В отсутствие ожирения эти признаки наблюдаются примерно в 2,5 раза реже, тогда как почти в 2 раза чаще отмечается:

- вторичное бесплодие;
- невынашивание беременности;
- хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов;
- пролиферативные процессы в миометрии (аденомиоз или эндометриоз внутренних половых органов, миома матки) и молочных железах (мастопатия).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимые методы исследования:

- тщательный анализ **данных анамнеза**, выяснение особенностей клинического течения заболевания и характера нарушений менструального цикла;
- **определение уровней** ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, ГСПГ, прогестерона в сыворотке крови (особенно при подозрении на СПКЯ);
- **трансвагинальное УЗИ** в первую фазу (на 5—7-й день) менструального цикла позволяет оценить толщину и структуру эндометрия, а также состояние миометрия и яичников (толщина эндометрия более 7 мм, неоднородная его структура с эхогенными включениями позволяют сделать предположение о наличии ГЭ). В случае длительного кровотечения УЗИ проводят независимо от дня менструального цикла;
- **гистеросальпингография** может применяться для уточнения характера внутриматочной патологии (ГЭ, по-

лип эндометрия или внутриматочные синехии), а также для исключения аденомиоза;
- **вакуум-аспирация эндометрия** с последующим морфологическим исследованием (допустима на амбулаторном этапе обследования при подозрении на патологию эндометрия);
- **гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание с морфологическим исследованием соскобов эндометрия** является «золотым стандартом» диагностики, позволяет верифицировать наличие и характер ГЭ:
  - **простая ГЭ**: слизистая оболочка тела матки с многочисленными, неравномерно распределенными железами различной формы и величины (включая кистозно-расширенные), цитогенным характером стромы, застойным полнокровием, преимущественно в поверхностном слое эндометрия;
  - **сложная (аденоматозная) ГЭ** характеризуется структурной перестройкой железистого компонента. Железы многочисленные, «ветвящиеся»; структурно-функциональные особенности эпителия (пролиферативного типа) маточных желез не отличаются от таковых при простой ГЭ; строма богата клеточными элементами, отмечается рассеянная инфильтрация лейкоцитами, на отдельных участках определяется отек, кровеносные сосуды местами закрыты фибриновыми тромбами;
  - **простая атипическая ГЭ**: железистый эпителий 2-, 3-, 4-рядный, местами с папиллоподобными выростами; строма плотная за счет повышенного содержания коллагеновых волокон, с отеком, инфильтрацией лимфоцитами; кровеносные сосуды с явлениями стаза, атипические клетки железистого эпителия отсутствуют;
  - **сложная атипическая ГЭ**: железы, преимущественно причудливого характера, располагаются близко друг к другу; железистый эпителий имеет признаки атипии, строма представлена узкими прослойками соединительной ткани, кровеносные сосуды чаще тонкостенные, отдельные — с фибриновыми тромбами;
- **лапароскопия с биопсией или клиновидной резекцией яичников** для выяснения их морфологического состояния (при рецидивирующей ГЭ);
- **маммография** (учитывая высокую частоту пролиферативных процессов в молочных железах).

Дифференциальный диагноз

Маточные кровотечения, обусловленные ГЭ, следует дифференцировать от маточных кровотечений, обусловленных другой внутриматочной патологией:
- полипами эндометрия;
- хроническим эндометритом;
- раком эндометрия;
- подслизистой миомой матки;
- аденомиозом.

Клинические рекомендации

Предлагаемые в настоящее время подходы к терапии ГЭ включают:
- **фармакотерапию**, направленную на нормализацию состояния эндометрия и регуляцию ритма менструаций;
- **хирургическое лечение** (аблация эндометрия и гистерэктомия).

Метод лечения определяют после получения результатов гистологического исследования соскобов эндометрия и эндоцервикса. Метод лечения определяется:
- формой ГЭ;
- возрастом пациентки;
- клинико-патогенетическим вариантом ГЭ:
  - наличием или отсутствием метаболических нарушений;
  - характером течения заболевания (числом рецидивов);
  - наличием пролиферативного процесса в миометрии (миомы и аденомиоза);
- сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Показания к оперативному лечению:
- неэффективность консервативной терапии при предраковых состояниях эндометрия;
- рецидивирование предраковых процессов эндометрия;
- противопоказания к гормональной терапии;
- аденоматозная или атипическая ГЭ в пери- и постменопаузе.

Альтернативой гистерэктомии является аблация эндометрия, цель которой — разрушение функционального и базального слоев эндометрия.

Основное место в лечении ГЭ принадлежит **гормональной терапии**, оказывающей как местное воздействие на эндометрий, направленное на подавление пролиферации клеток слизистой оболочки матки, так и центральное действие, состоящее в ингибировании секреции гонадотропинов в гипофизе, приводящее к торможению стероидогенеза в яичниках.

При лечении ГЭ применяют ЛС следующих групп:
- гестагены;
- монофазные КПК;
- ЛС с антигонадотропным действием;
- агонисты ГнРГ.

Простая гиперплазия эндометрия

Для лечения простой гиперплазии эндометрия применяют гестагены или КПК (у женщин репродуктивного возраста):

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 14-го дня менструального цикла 14 сут, 6 мес ***или***

Норэтистерон внутрь 5 мг 1 р/сут с 16-го дня менструального цикла 10 сут, 6 мес ***или***

Прогестерон (в микрогранулах) внутрь 300—400 мг 1 р/сут с 14-го дня менструального цикла 14 сут, 6 мес ***или***

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес ***или***

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес ***или***

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес ***или***

Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес.

Простая рецидивирующая гиперплазия эндометрия

Основу лечения составляет терапия гестагенами:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес ***или***

Норэтистерон внутрь 5 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес ***или***

Прогестерон внутрь 300—400 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес.

Простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом

У таких больных показано применение агонистов ГнРГ:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня менструального цикла, 6 мес ***или***

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес ***или***

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес ***или***

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес.

Аденоматозная и атипическая гиперплазия эндометрия

Проводят **гестагенотерапию**, применяют ЛС с антигонадотропным действием или агонисты ГнРГ:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня менструального цикла, 6 мес ***или***
Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед со 2—4-го дня менструального цикла непрерывно, 6 мес ***или***
Гидроксипрогестерон в/м 250—500 мг 2 р/нед, 6 мес ***или***
Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес ***или***
Даназол внутрь 400—600 мг 1 р/сут со 2—4-го дня менструального цикла непрерывно, 6 мес ***или***
Левоноргестрел, внутриматочная система[1]*, ввести в полость матки на 4—6-й день менструального цикла, однократно* ***или***
Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес ***или***
Медроксипрогестерона ацетат в/м 150—500 мг 1 р/нед, 6 мес ***или***
Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес.

При положительном результате лечения после окончания основного курса терапии последующая тактика должна быть направлена на нормализацию ритма менструаций и профилактику рецидивов заболевания. С этой целью могут быть длительно (возможно в течение нескольких лет) использованы КПК или гестагены во 2-ю фазу менструального цикла под контролем состояния эндо- и миометрия.

Необходимы динамическое трансвагинальное УЗИ и ежегодный вакуум-кюретаж эндометрия.

В отсутствие или при неполном морфологическом эффекте от терапии рекомендовано продолжение курса лечения еще на 6 месяцев с последующей гистероскопией и диагностическим выскабливанием.

[1] Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. *(Примеч. ред.)*

Оценка эффективности лечения

Эффективность гормонотерапии оценивают по морфологическому состоянию эндометрия после проведенного курса фармакотерапии (контрольная гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Гестринон, даназол, левоноргестрел и **норэтистерон** дают анаболический и незначительный андрогенный эффект; их следует с осторожностью назначать пациенткам с признаками вирилизации, метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, а также женщинам старше 45 лет.

Агонисты ГнРГ вызывают выраженное снижение уровня эстрогенов, в связи с чем могут возникать:

- вазомоторные симптомы;
- психоэмоциональные нарушения, схожие с проявлениями климактерического синдрома;
- снижение минеральной плотности костной ткани при лечении более 6 месяцев.

Для купирования указанных нарушений дополнительно можно назначать ЗГТ, не снижающую основной эффект ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Ошибочной является тактика выскабливания гиперплазированного эндометрия без последующей гормонотерапии.

Часто пациентки получают неадекватное лечение — назначение циклического режима гормонотерапии при аденоматозной или атипической ГЭ.

Прогноз

ГЭ является одной из основных причин эндокринного бесплодия у женщин. Атипическая гиперплазия относится к предраковым состояниям эндометрия.

Риск развития рака эндометрия:

- при простой ГЭ — 1—3%;
- при аденоматозной ГЭ — 3—10%;
- при простой атипической ГЭ — 10—20%;
- при сложной атипической ГЭ — 22—57% (по некоторым данным до 80%).

При лечении агонистами ГнРГ полный морфологический эффект в виде исчезновения любой формы ГЭ отмечается в 85—95% случаев, при лечении КПК (в частности, при использовании этинилэстрадиола/ципротерона — примерно в 80%), при назначении депо-формы медроксипрогестерона — в 75—79% случаев.

Литература

1. *Bergeron C., Nogales F.F., Masseroli M., et al. A multicentric, European study testing the reproductibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. Am. J. Surg. Pathol. 1999; 23: 1102—1108.*
2. *Jadoul P., Donnez J. Conservative treatment may beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or adenocarcinoma. Fertil. Steril. 2003; 80: 1315—1323.*
3. *Kaku T., Yoshikawa H., Tsuda H., et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrisl hyperplasia of the endometrium in young women central pathologic review and treatment outcome. Cancer. Lett. 2001; 167: 39—48.*
4. *Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A Long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. Cancer. 1985; 56: 403—412.*
5. *Mazur M., Kurman R.J. Endometrial hyperplasia and epithelial cytoplasmic change. In: Diagnosis of endometrial biopsies and curettings. New York: Springer Verlag 1996; 160—183.*
6. *Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J., et al. Uterine corpus. In: Histological typing of female genital tract tumors. New York: Springer Verlag 1994; p. 13.*
7. *Widra E.A., Dunton C.J., McHugh M. Endometrial Hyperplasia and the risk of carcinoma. Int. J. Gynecol. Cancer. 1995; 5: 233—235.*

Глава 47. Гиперпролактинемия

Указатель описаний ЛС

Агонисты дофаминовых рецепторов
Бромокриптин
Каберголин
Хинаголид

Растительные препараты
Прутняка обыкновенного плодов экстракт

Пролактин — гормон передней доли гипофиза, стимулирующий процессы лактации и влияющий на репродуктивную функцию женщины.

Гиперпролактинемия (ГП) — повышение уровня пролактина в сыворотке крови.

Синдром гиперпролактинемии (синдром галактореи—аменореи) — сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушениями менструального цикла и галактореей.

Эпидемиология

Распространенность ГП составляет 17 случаев на 1000 населения. ГП выявляют у 15—30% женщин с вторичной аменореей/олигоменореей, приблизительно в 30—70% случаев галактореи/бесплодия. В клиниках планирования семьи ГП выявляют в 5% случаев.

Классификация

В зависимости от причин, приведших к ГП, выделяют:
- физиологическую ГП;
- патологическую ГП;
- ГП, вызванную приемом ЛС.

Этиология и патогенез

К **физиологической ГП** приводят:
- физические упражнения;
- медицинские манипуляции (венопункция и др.);
- сон;
- гипогликемия;
- психологический стресс;
- беременность;
- кормление грудью (акт сосания);
- раздражение соска молочной железы;
- половой акт;
- прием белковой пищи.

Причинами **патологической ГП** являются:
- **заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса:**
  - опухоли (глиома, менингиома, краниофарингиома и пр.);
  - инфекции (менингит, энцефалит и др.);

— гранулематозные и инфильтративные процессы (саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез и пр.);
— травмы (разрыв ножки гипофиза, кровоизлияние в гипоталамус, блокада портальных сосудов ножки гипофиза, нейрохирургические вмешательства, лучевые воздействия);

- **поражение гипофиза:**
  — пролактинома (микро-, макроаденома);
  — смешанная соматотропно-пролактинсекретирующая аденома;
  — другие аденомы гипофиза (соматотропинома, кортикотропинома, тиротропинома, гонадотропинома, гормональнонеактивная аденома);
  — синдром «пустого» турецкого седла;
  — краниофарингиома;
  — интраселлярная герминома, киста гипофиза, менингиома, киста кармана Ратке;
- **другие заболевания:**
  — первичный гипотиреоз;
  — недостаточность надпочечников;
  — синдром поликистозных яичников;
  — эктопическая продукция гормонов (апудомами, лимфоцитами, эндометрием);
  — опухоли, продуцирующие эстрогены;
  — врожденная дисфункция коркового вещества надпочечников;
  — хроническая почечная недостаточность;
  — цирроз печени;
  — опоясывающий герпес.

ЛС, приводящие к ГП:

- амфетамины;
- антагонисты кальция;
- блокаторы гистаминовых (H_2-) рецепторов;
- галлюциногены;
- метилдопа;
- нейролептики групп фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена, бензамидов;
- противорвотные средства;
- резерпин;
- опиаты, кокаин;
- трициклические антидепресанты;
- эстрогены.

Основные патогенетические механизмы развития патологической ГП:

- повышенная секреция пролактина гормонпродуцирующими опухолями гипофиза;
- нарушение дофаминергического ингибирующего контроля секреции пролактина гипоталамусом;
- стимуляция секреции пролактина ТТГ, ГнРГ, ацетилхолином, серотонином, эндогенными опиоидами, гистамином, окситоцином и др.

Непрерывная стимуляция секреции пролактина сначала приводит к гиперплазии пролактотрофов, а затем к формированию микро- и макроаденом (пролактином) гипофиза.

Возможные механизмы развития нарушений репродуктивной функции при синдроме ГП:

- ингибирование пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению частоты импульсов ЛГ;
- блокада рецепторов ЛГ в яичниках;
- угнетение стимулирующего влияния эстрогенов на секрецию гонадотропинов;
- ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее частыми симптомами патологической ГП и причиной обращения пациенток к гинекологам являются нарушения менструального цикла и репродуктивной функции:

- олиго- или аменорея наблюдается у 80% больных;
- бесплодие — у 70% больных;
- галакторея — у 78% больных.

При сохраненном менструальном цикле, как правило, выявляют ановуляцию или недостаточность лютеиновой фазы.

Выраженность галактореи при ГП может варьировать от обильного спонтанного выделения молока до появления единичных капель при сильном надавливании на молочные железы. В последнем случае пациентки сами, как правило, не отмечают галакторею.

Могут быть выявлены и другие **изменения молочных желез**:

- макромастия;
- масталгия;
- инволютивные изменения и доброкачественные заболевания молочных желез.

Другие симптомы ГП:

- снижение либидо;
- снижение минеральной плотности костной ткани (до 25% случаев);
- ожирение различной степени выраженности (преимущественно центрального типа, выявляется у 50—60% пациенток с ГП; при этом избыточная масса тела определяется в 1,5—2 раза чаще у пациенток с пролактиномами по сравнению с теми, у кого заболевание неопухолевой природы);
- себорея волосистой части головы;
- угри;
- «грязные» локти и шея вследствие гиперкератоза и гиперпигментации;
- перламутровые стрии на бедрах, груди и животе;
- депрессивные состояния, повышенная тревожность, раздражительность, враждебность;
- повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, боли в области сердца, головные боли.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основным методом диагностики ГП служит определение уровня пролактина в сыворотке крови.

Содержание пролактин в сыворотке крови здоровых женщин не превышает 20 нг/мл. Для установления патологической ГП требуется проведение не менее 2 определений уровня пролактина в сыворотке крови с интервалом 1 неделя. При незначительном превышении показателей (50 нг/мл и менее) рекомендуется проведение 3—5 исследований.

Дополнительные методы исследования:

- определение уровня ТТГ в сыворотке крови (при содержании пролактина в сыворотке крови 25—80 нг/мл);
- определение уровней ЛГ, ФСГ, эстрогенов, дегидроэпиандростерон-сульфата в сыворотке крови;
- рентгенография черепа (обращают внимание на признаки повышения внутричерепного давления — гиперпневматизация пазух основной кости, пальцевые вдавления, усиление сосудистого рисунка и состояние турецкого седла). Интактное турецкое седло может наблюдаться у пациенток с идиопатической ГП или микроаденомой до 2—3 мм в диаметре;
- компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга в настоящее время является наиболее информативным методом, позволяющим оценить состояние гипоталамо-гипофизарной области;
- консультация офтальмологом для уточнения остроты зрения и цветовых полей зрения (сужение — специфический признак аденомы гипофиза), оценка состояния глазного дня;
- фармакодинамические пробы с использованием ЛС, изменяющих секрецию пролактина (показаны в отсутствие возможности выполнения МРТ):
  - — проба с тиролиберином: тиролиберин в/в утром натощак 200—500 мкг. Уровень пролактина в сыворотке крови определяют до инъекции и через 15, 20, 60 и 120 мин после инъекции. У здоровых людей максимальное повышение уровня пролактина в сыворотке крови выявляется на 15—30-й минуте и в 4—10 раз превышает исходную его концентрацию. При ГП неопухолевой природы уровень пролактина в сыворотке крови повышается не более чем в 4—10 раз. Суммарный прирост содержания пролактина по сравнению с исходным уровнем, как правило, выше, чем при ГП опухолевой природы. При ГП, обусловленной пролактиномой, уровень пролактина в сыворотке крови повышается менее чем в 4 раза или не повышается;
  - — проба с метаклопрамидом: метаклопрамид в/в 10 мг (2 мл) с забором крови до инъекции и через 15, 30, 60 и 120 мин после инъекции или

внутрь 20 мг с последующим забором крови каждые 30 мин в течение 4 ч. В норме максимальная секреция пролактина на фоне пробы превышает исходную в 10—15 раз.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими состояниями, являющимися наиболее частыми причинами ГП:

- пролактиномами (микро-, макроаденомы);
- синдромом «пустого турецкого седла»;
- первичным гипотиреозом;
- синдромом поликистозных яичников;
- врожденной дисфункцией коркового вещества надпочечников;
- ятрогенной ГП на фоне приема ЛС.

Клинические рекомендации

Показания к лечению патологической ГП:

- бесплодие;
- выраженная гипофункция яичников;
- пролактинсекретирующая аденома гипофиза с клиническими проявлениями.

В настоящее время существуют **3 основные метода терапии ГП**:

- фармакотерапия;
- хирургическое лечение;
- лучевая терапия.

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов

Фармакотерапия занимает основное место в лечении патологической ГП. Схемы лечения подбирают индивидуально (после начала терапии ежемесячно определяют уровень пролактина в сыворотке крови, дозы ЛС повышают до нормализации уровня пролактина). Терапию продолжают в среднем 6 месяцев после стойкого снижения уровня пролактина. Считается, что этот срок достаточен для восстановления менструального цикла и генеративной функции.

Бромокриптин — наиболее распространенный агонист дофаминовых рецепторов, до настоящего времени остается золотым стандартом в лечении ГП, эффективно снижающим уровень пролактина, уменьшающим размеры пролактином, восстанавливающим репродуктивную функцию. **Хинаголид** является высокоэффективным ЛС, характеризующимся хорошей переносимостью и длительным действием.

ЛС выбора:

A | *Бромокриптин внутрь 0,625—1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625—1,25 мг каждые 3—4 дня до дозы 2,5—5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625—1,25 мг до 12,5 мг/сут)* **или**

A | *Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).*

Каберголин относится к наиболее эффективным ингибиторам секреции пролактина; его назначают при неэффективности терапии бромокриптином и хинаголидом или при опухолевой ГП.

Альтернативные ЛС при ГП неопухолевой природы:

A | *Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).*

В случаях легкой и у части больных со среднетяжелой патологией возможно применение растительных препаратов:

C | *Прутняка обыкновенного плодов экстракт 3,2—4,8 мг (по 40 капель или по 1 табл. 1 р/день) утром в течение 3 мес (табл. не следует разжевывать).*

При ГП опухолевой природы:

A | *Каберголин внутрь 0,25 мг 2 р/нед (при необходимости доза ежемесячно увеличивается на 0,5 мг/нед до 4 мг/нед).*

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению:

- микро- и макроаденомы, нечувствительные к терапии агонистами дофаминовых рецепторов (бромкриптином бо-

лее 20 мг/сут, карберголином более 3,5 мг, хинаголидом более 0,6 мг);
- непереносимость агонистов дофаминовых рецепторов;
- опухоли, прорастающие сфеноидальный синус или сопровождающиеся ликвореей;
- макроаденомы со значительным распространением за пределы турецкого седла и признаками сдавления перекреста зрительных нервов.

Лучевая терапия

Показания к лучевой терапии:
- неэффективность и непереносимость фармакотерапии;
- в качестве дополнительного воздействия у пациенток в том случае, если после операции у них осталась опухолевая ткань в большом объеме;
- противопоказания к оперативному лечению или отказ от него.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности фармакотерапии ГП:
- нормализация уровня пролактина в сыворотке крови;
- восстановление менструального цикла и овуляции;
- прекращение галактореи;
- сокращение размеров аденомы гипофиза.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты бромокриптина (обусловлены неселективностью его действия):
- сонливость;
- головная боль;
- головокружение;
- ортостатический коллапс;
- тошнота;
- рвота;
- боль в эпигастральной области.

Побочные эффекты служат причиной отказа от лечения у 5—10% пациенток.

При применении больших доз (более 10 мг/сут) возможно развитие следующих побочных эффектов:
- галлюцинации;
- нарушение зрения;
- сухость во рту;
- судороги в икроножных мышцах.

Психотические реакции отмечаются у 1% пациенток.

Побочное действие применения каберголина:
- снижение АД;
- головокружение;
- тошнота;
- головная боль;
- бессонница;
- боли в животе.

При длительном применении могут наблюдаться:
- диспепсия;
- запоры;
- рвота;
- гастрит;
- слабость;
- болезненность молочных желез;
- приливы крови к лицу;
- депрессия;
- парестезии.

Обычно эти симптомы умеренно выражены, появляются в течение первых 2 недель приема и в дальнейшем проходят самостоятельно.

В настоящее время данных об исходе беременности на фоне приема каберголина нет, поэтому целесообразна барьерная контрацепция в течение всего периода лечения и 1 месяца после отмены ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Противопоказания к применению агонистов дофаминовых рецепторов:
- выраженные нарушения функции печени;
- послеродовый психоз в анамнезе;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата или алкалоидам спорыньи;
- беременность и лактация.

Ввиду отсутствия значимых различий в частоте восстановления овуляций и наступления беременности в зависимости от применяемого ЛС назначение **каберголина** в качестве основного ЛС для лечения бесплодия у пациенток с ГП нецелесообразно.

Прогноз

Нормализация уровня пролактина при лечении различными агонистами дофаминовых рецепторов достигается в 60—100% случаев, частота восстановления менструаций — в 70—100%, восстановления овуляций — в 52—80%, частота наступления беременности — до 80%, прекращение галактореи — в 78—100%, уменьшение размеров пролактином — в 48—83%, исчезновение опухоли — до 26% случаев.

Литература

1. *Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии. Нейроэндокринология: Клинические очерки. Под ред. Е.И. Маровой. Ярославль, 1999.*
2. *Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. Pharmacia & Upjohn.*
3. *Осипова А.А. Гиперпролактинемия и функции репродуктивной системы у женщин. Консилиум-медикум, 2002; 10: 19—23.*
4. *Сметник В.П., Осипова А.А. Пробл. репрод., 2000; 6: 30—36.*
5. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. 2003; 206—224.*

Глава 48. Климактерический период и менопауза

Указатель описаний ЛС

Климактерический период (климакс, климактерий) — физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром (КС) — патологическое состояние, возникающее у части женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами.

Эпидемиология

Менопауза наступает в возрасте в среднем около 50 лет.

Ранней менопаузой называется прекращение менструации в 40—44 года. **Преждевременная менопауза** — прекращение менструации в 37—39 лет.

У 60—80% женщин в пери- или постменопаузе возникает КС.

Классификация

В климактерическом периоде **выделяют следующие фазы:**

- **пременопауза** — период от появления первых менопаузальных симптомов до последней самостоятельной менструации;
- **менопауза** — последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников (дата устанавливается ретроспективно, а именно после 12 месяцев отсутствия менструации);
- **постменопауза** начинается с менопаузы и заканчивается в 65—69 лет;
- **перименопауза** — период, объединяющий пременопаузу и 2 первых года после менопаузы.

Временны́е параметры фаз климактерического периода в некоторой степени условны и индивидуальны, однако они отражают морфофункциональные изменения в различных звеньях репродуктивной системы. Выделение этих фаз более важно для клинической практики.

Этиология и патогенез

В течение репродуктивного периода, длящегося 30—35 лет, организм женщины функционирует в условиях циклического воздействия различных концентраций женских половых гормонов, которые оказывают воздействие на различные органы и ткани, участвуют в обменных процессах. Различают репродуктивные и нерепродуктивные органы-мишени для половых гормонов.

Репродуктивные органы-мишени:
- половой тракт;
- гипоталамус и гипофиз;
- молочные железы.

Нерепродуктивные органы-мишени:
- головной мозг;
- сердечно-сосудистая система;
- костно-мышечная система;
- мочеиспускательный канал и мочевой пузырь;
- кожа и волосы;
- толстая кишка;
- печень: метаболизм липидов, регуляция синтеза ГСПГ, конъюгация метаболитов.

Климактерический период характеризуется постепенным снижением и «выключением» функции яичников (в первые 2—3 года постменопаузы в яичниках обнаруживаются лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Развившееся в результате этого состояние гипергонадотропного гипогонадизма (прежде всего эстрогенная недостаточность) может сопровождаться изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогормонов, поражением органов-мишеней.

Клинические признаки и симптомы

В **пременопаузе** менструальные циклы могут варьировать от регулярных овуляторных до длительных задержек менструаций и/или меноррагий.

В **перименопаузу** еще возможны колебания уровней эстрогенов в крови, что клинически может проявляться предменструальноподобными ощущениями (нагрубанием молочных желез, тяжестью внизу живота, в пояснице и др.) и/или приливами и другими симптомами КС.

По характеру и времени появления климактерические расстройства делятся на:
- ранние;
- отсроченные (через 2—3 года после наступления менопаузы);
- поздние (более 5 лет менопаузы).

Ранние симптомы КС включают:
- вазомоторные:
  — приливы жара;
  — ознобы;
  — повышенная потливость;
  — головные боли;
  — артериальная гипо- или гипертония;
  — учащенное сердцебиение;
- эмоционально-вегетативные:
  — раздражительность;
  — сонливость;
  — слабость;
  — беспокойство;
  — депрессия;
  — забывчивость;
  — невнимательность;
  — снижение либидо.

Через 2—3 года после наступления менопаузы могут возникать следующие симптомы:
- урогенитальные расстройства *(см. главу «Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде»)*;
- поражение кожи и ее придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

К **поздним проявлениям КС** относятся обменные нарушения:
- сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца);
- остеопороз в постменопаузе *(см. главу «Остеопороз в постменопаузе»)*;
- болезнь Альцгеймера.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Постменопауза характеризуется следующими **гормональными изменениями**:
- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови (менее 30 нг/мл);

Таблица 48.1. Менопаузальный индекс Куппермана

Симптомы	Степень тяжести симптомов			
	Отсутствуют	Слабо выражены	Умеренно выражены	Тяжелые
Вазомоторные[1]	0	1	2	3
Парестезии	0	1	2	3
Бессонница	0	1	2	3
Нервозность	0	1	2	3
Меланхолия	0	1	2	3
Головокружение	0	1	2	3
Слабость (утомляемость)	0	1	2	3
Артралгия и миалгия	0	1	2	3
Головная боль	0	1	2	3
Учащенное сердцебиение	0	1	2	3
Формикация (ощущение ползания мурашек)	0	1	2	3

[1] Степень тяжести вазомоторных симптомов оценивается по числу приливов в сутки: менее 10 раз — легкое течение; от 10 до 25 раз — средняя степень тяжести; более 25 — тяжелое течение.

- высокий уровень ФСГ в сыворотке крови, индекс ЛГ/ФСГ < 1;
- индекс эстрадиол/эстрон < 1; возможна относительная гиперандрогения;
- низкий уровень ГСПГ в сыворотке крови;
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина Б, в сыворотке крови.

Диагноз КС может быть установлен на основании симптомокомплекса, характерного для эстрогендефицитных состояний.

Необходимые методы обследования в амбулаторной практике:

- балльная оценка симптомов КС с помощью индекса Куппермана **(табл. 48.1)**. Тяжесть остальных симптомов оценивают на основании субъективных жалоб пациентки. Далее суммируют баллы по всем показателям;
- цитологическое исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- определение уровня ЛГ, ПРЛ, ТТГ, ФСГ, тестостерона в крови;
- биохимический анализ крови (креатинин, АлАТ, АсАТ, ЩФ, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды);
- липидный спектр крови (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, липопротеид (-а), индекс атерогенности);
- коагулограмма;
- измерение уровня АД и пульса;
- маммография;
- трансвагинальное УЗИ (критерием отсутствия патологии в эндометрии в постменопаузе служит ширина М-эхо 4—5 мм);
- остеоденситометрия.

Дифференциальный диагноз

Климакс — физиологический период жизни женщины, поэтому дифференциальная диагностика не требуется.

Клинические рекомендации

Так как большинство заболеваний в климактерическом периоде возникают в результате дефицита половых гормонов, то патогенетически обосновано назначение ЗГТ, целью которой является замещение гормональной функции яичников у женщин, испытывающих дефицит половых гормонов. Важно достичь таких уровней гормонов в крови, кото-

рые бы реально улучшили общее состояние, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не вызывали побочных эффектов.

Показания к применению ЗГТ в перименопаузе:

- ранняя и преждевременная менопауза (в возрасте моложе 40 лет);
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгенотерапия);
- первичная аменорея;
- вторичная аменорея (более 1 года) в репродуктивном возрасте;
- ранние вазомоторные симптомы КС в пременопаузе;
- урогенитальные расстройства (УГР);
- наличие факторов риска развития остеопороза *(см. главу «Остеопороз в постменопаузе»)*.

В постменопаузе ЗГТ назначают с **лечебной и профилактической целью**: с лечебной — для коррекции нейровегетативных, косметических, психологических расстройств, УГР; с профилактической — для предотвращения остеопороза.

В настоящее время достоверных данных об эффективности ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний нет.

Основные принципы ЗГТ:

- используются лишь натуральные эстрогены и их аналоги. Доза эстрогенов небольшая и соответствует таковой в ранней и средней фазе пролиферации у молодых женщин;
- обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке) предотвращает развитие гиперплазии эндометрия;
- все женщины должны быть информированы о возможном влиянии кратковременного и длительного дефицита эстрогенов на организм. Следует также информировать женщин о положительном влиянии ЗГТ, противопоказаниях и побочных эффектах ЗГТ;
- для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных ЛС.

Существуют **3 основные режима ЗГТ**:

- монотерапия эстрогенами или гестагенами;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в циклическом режиме;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в монофазном непрерывном режиме.

С лечебной целью ЗГТ назначают сроком до 5 лет. При более длительном применении в каждом конкретном случае должна соизмеряться эффективность (например, снижение риска перелома шейки бедренной кости вследствие остеопороза) и безопасность (степень риска развития рака молочной железы) этой терапии.

Монотерапия эстрогенами и гестагенами

Монотерапия эстрогенами рекомендуется **женщинам с удаленной маткой**:

A *Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно* ***или***

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно ***или***

Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно.

Эстрогены можно также вводить чрескожно:

B *Эстрадиол, гель, нанести на кожу живота или ягодиц 0,5—1 мг 1 р/сут, постоянно, или пластырь, приклеить на кожу 0,05—0,1 мг 1 р/нед, постоянно.*

Показания к чрескожному введению эстрогенов:

- нечувствительность к пероральным ЛС;
- заболевания печени, поджелудочной железы, синдром мальабсорбции;
- нарушения в системе гемостаза, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия, развившаяся до перорального применения эстрогенов (особенно конъюгированных) или на его фоне;

- гиперинсулинемия;
- артериальная гипертония;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигрень;
- для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- для более полного выполнения больными схемы ЗГТ.

Монотерапию гестагенами назначают в пременопаузе **женщинам с миомой матки и аденомиозом, при которых не требуется оперативное лечение, с дисфункциональными маточными кровотечениями**:

C | *Дидрогестерон внутрь 5—10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день или с 11-го по 25-й день менструального цикла* ***или***

C | *Левоноргестрел, внутриматочная система*[1]*, ввести в полость матки, однократно* ***или***

C | *Медроксипрогестерон внутрь 10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день или с 11-го по 25-й день менструального цикла* ***или***

C | *Прогестерон внутрь 100 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день или с 11-го по 25 день менструального цикла или во влагалище 100 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день или с 11-го по 25-й день менструального цикла.*

При нерегулярных циклах гестагены можно назначать только с 11-го по 25-й день менструального цикла (для его регуляции); при регулярных подходят обе схемы применения ЛС.

Комбинированная терапия двух- или трехфазными эстроген-гестагенными ЛС в циклическом или непрерывном режиме

Такая терапия показана женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой.

[1]Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. *(Примеч. ред.)*

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в циклическом режиме

A | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

A | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

A | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме

A | *Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, 14 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиол/дидрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или

A | *Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг 1 р/сут, 14 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон внутрь 0,625 мг/5 мг 1 р/сут, 14 сут.

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС с пролонгированной эстрогенной фазой в непрерывном режиме

B | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

\+

(после завершения курса)

Плацебо 1 р/сут, 7 сут.

Применение трехфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме

A *Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, 12 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиол/норэтистерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

\+

(после завершения курса)

Эстрадиол внутрь 1 мг 1 р/сут, 6 сут.

Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными ЛС в непрерывном режиме

Показана **женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой**. Данный режим ЗГТ рекомендуется также **женщинам, перенесшим гистерэктомию по поводу аденомиоза или рака внутренних половых органов** (матки, шейки матки, яичников) не ранее чем через 1—2 года после операции (назначение согласуют с онкологами). Показания — тяжелый КС после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считается противопоказанием к применению монофазных эстроген-гестагенных ЛС):

B *Эстрадиола валерат/диеногест внутрь 2 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

A *Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно или 1 мг/2,5 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

A *Эстрадиол/дидрогестерон внутрь 1 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

Эстрадиол/норэтистерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, постоянно ***или***

B *Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон внутрь 0,625 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно или 0,625/2,5 мг 1 р/сут, постоянно.*

Терапия ЛС с эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами

К альтернативным ЛС у женщин в постменопаузе относятся комбинированное эстроген-андрогенное ЛС эстрадиол/прастерон и тиболон, дающий эстрогенный, гестагенный и андрогенный эффекты. Эстрадиол/прастерон показан в первую очередь женщинам после овариэктомии, поскольку у них развивается эстроген- и андрогендефицитное состояние:

A *Тиболон внутрь 2,5 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

Эстрадиол/прастерон в/м 4 мг/200 мг 1 раз в 40 сут, постоянно.

Фитотерапия, терапия гомеопатическими ЛС

При наличии противопоказаний к ЗГТ или нежелании женщины принимать ЗГТ возможно назначение растительных (фитогормонов, фитоэстрогенов) и гомеопатических ЛС.

Фитогормоны — вещества растительного происхождения, оказывающие терапевтический эффект благодаря изофлавиновой структуре. Они содержатся в таких растениях, как цимицифуга, мельброзия, рапонтицин.

Оценка эффективности лечения

Об эффективности ЗГТ свидетельствуют:

- уменьшение выраженности клинических проявлений КС;
- снижение риска развития переломов, обусловленных остеопорозом.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Длительная ЗГТ увеличивает риск развития рака молочной железы и тромбоэмболических осложнений.

Другие побочные эффекты ЗГТ:

- нагрубание и болезненность молочных желез;
- кожно-аллергические реакции (на фоне использования пластыря);

- тошнота;
- тромбофлебит;
- головная боль, головокружение;
- холелитиаз;
- депрессия;
- кровотечения «прорыва» (на фоне непрерывного комбинированного режима);
- обильные и длительные менструальные кровотечения (на фоне циклического режима);
- увеличение массы тела;
- пигментация кожи;
- появление угрей.

Все указанные побочные эффекты встречаются крайне редко и, как правило, обусловлены назначением ЛС без учета индивидуальных особенностей женщин.

Ошибки и необоснованные назначения

Абсолютные противопоказания к назначению ЗГТ:

- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- нелеченые опухоли половых органов и молочных желез;
- менингиома.

Относительные противопоказания к назначению ЗГТ:

- миома матки;
- эндометриоз;
- мигрень[1];
- венозный тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе[1];
- семейная гипертриглицеридемия[1];
- желчнокаменная болезнь[1];
- эпилепсия;
- повышенный риск развития рака молочной железы;
- рак молочной железы, яичников и шейки матки (в анамнезе).

Противопоказания к применению эстрогенов:

- рак молочной железы (в анамнезе);
- рак эндометрия (в анамнезе);
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия;
- эстрогенозависимые опухоли (в анамнезе).

Применение **гестагенов** противопоказано при менингиомах.

Прогноз

Суммарный положительный эффект ЗГТ характеризуется:

- уменьшением типичных климактерических симптомов у 90—95% женщин;
- уменьшением выраженности депрессии;
- уменьшением выраженности симптомов УГР у 85% женщин;
- улучшением состояния волос, кожи и мышечного тонуса;
- снижением риска переломов шейки бедренной кости и позвонков на 34%, общей частоты переломов — на 24%;
- снижением частоты развития болезни Альцгеймера на 30—60%;
- снижением частоты развития рака толстой кишки на 37%.

Литература

1. *Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М.: МИА, 2001.*
2. *Henderson V.W. 4 European congress on menopause. M. Birkhauser, H. Rosembaum, editors. Vienna: ESKA 1999; 47—54.*
3. *Writing Group for the Women's Health Initiative Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288: 321—333.*

---

[1]Предпочтительнее назначение форм для чрескожного или интравагинального введения эстрогенных, гестагенных или комбинированных эстроген-гестагенных ЛС.



Фемостон — препарат для гормональной заместительной терапии

Идея заместительной терапии в постменопаузе эстрогенами возникла давно, но вначале препятствием стали ее побочные эффекты — гиперплазия и рак эндометрия. Использование комбинированной заместительной гормональной терапии, с добавлением к эстрогену прогестагена, позволило существенно снизить этот риск. Однако стало ясно, что необходимо тщательно выбирать тип прогестагена, дозу и длительность его применения, т.к. недостаточные дозы и/или слишком короткий курс приема прогестагена не обеспечивают надежной защиты эндометрия (Зайдиева Я.З.).

Существенный прогресс в гормональной заместительной терапии был достигнут в последние годы, после разработок комбинированных средств, в состав которых входят вдвое меньшие дозы половых стероидов (эстрогена и прогестагена) в сравнении с так называемыми стандартными лекарствами. К таким «низкодозированным» монофазным препаратам принадлежит **Фемостон 1/5** компании Solvay Pharma (Зайдиева Я.З.).

Фирма Solvay Pharma разработала несколько вариантов препарата Фемостон, содержащего эстроген и прогестаген в различных дозировках и соотношениях. Фемостон 1/5 предназначен для проведения гормональной заместительной терапии у женщин, находящихся в постменопаузе дольше года. Препарат содержит 1 мг 17β-эстрадиола (эстрогена, идентичного вырабатываемому женскими яичниками) и 5 мг дидрогестерона (аналога натурального прогестерона). Эстрадиол уменьшает многие симптомы климакса, защищает от остеопороза и нормализует липидный состав крови. В такой низкой дозе (1 мг) эстрадиол хорошо переносится, может применяться в течение длительного времени. Дидрогестерон, принимаемый в постоянной дозе 5 мг, не снижает действия эстрадиола и почти не вызывает побочных эффектов, поскольку не обладает ни андрогенным, ни эстрогенным, ни минералокортикоидным действием. Дидрогестерон обеспечивает надежную защиту эндометрия (Bergeron C., Ferenczy A.), не вызывая периодических кровотечений, что важно для ощущения комфорта и приемлемости длительного лечения.

Согласно современным воззрениям, в постменопаузе эстроген дается непрерывно, а прогестаген назначается либо тоже непрерывно (так называемый монофазный режим), либо с перерывами. При втором варианте прогестаген применяется в течение 10—14 дней во второй половине 28-дневного цикла лечения («двухфазный» режим). Для лечения по прерывистой схеме фирма Solvay предлагает препарат **Фемостон 2/10**. Обычно при использовании этой схемы у женщин в конце цикла возникают реакции, подобные менструации, причиняющие неудобства при долгосрочной терапии. В этих случаях предпочтительно использовать монофазный препарат Фемостон 1/5. При его постоянном приеме атрофированный эндометрий неактивен и циклические кровотечения не возникают (Bergeron C., Ferenczy A.).

Фармакологические характеристики половых гормонов, входящих в состав препарата Фемостон, хорошо изучены. Используемый в нем 17β-эстрадиол идентичен человеческому эстрогену, вырабатываемому яичниками. Этот ингредиент производится из растительного сырья и не содержит компонентов животного происхождения. В препарате Фемостон используется микронизированный 17β-эстрадиол, который в отличие от кристаллического эстрадиола хорошо всасывается при приеме внутрь.

Прогестагенным компонентом в препарате является дидрогестерон, который очень близок к натуральному прогестерону, но при этом небольшие отличия его химической структуры повышают активность при приеме внутрь, придают метаболическую стабильность, а также обеспечивают отсутствие эстрогенных, андрогенных, анаболических или минералокортикоидных свойств. Дидрогестерон обладает мощным антиэстрогенным действием на эндометрий, снижая его пролиферативную активность (Bergeron C., Ferenczy A.).

Новые препараты для гормональной заместительной терапии в постменопаузе должны оказывать положительные эффекты без повышения риска нежелательных изменений эндометрия. При этом основная идея может быть сформулирована следующим образом: оптимальная доза эстрогена при минимальном количестве гестагена (Зайдиева Я.З.). Все существующие в настоящее время прогестагены в адекватных дозах при адекватной длительности лечения эффективно защищают эндометрий от пролиферативного эффекта эстрогенов. Поэтому выбор препарата для гормональной заместительной терапии определяется преимущественно его безопасностью и переносимостью. Дидрогестерон в дозах, обеспечивающих защиту эндометрия, не снижает положительного действия эстрогенов на углеводный обмен и липидный состав крови (Шестакова И.Г.). Он не влияет на массу тела и артериальное давление, не снижает положительного действия эстрогена на чувство тревоги, на физическое и психологическое самочувствие. Таким образом, дидрогестерон — прогестаген выбора при проведении гормональной заместительной терапии.

За последние несколько лет проведено большое число проспективных открытых клинических испытаний, а также многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (Million Women Study) с целью изучения эффективности и безопасности препаратов, содержащих низкие дозы гормонов, у женщин в постменопаузе.

Эффективность гормональной заместительной терапии в лечении менопаузального синдрома подтверждена многими рандомизированными исследованиями (Shumaker S.A. и соавт.). Клинически доказано достоверное снижение через 12 недель терапии Фемостоном 1/5 острых климактерических симптомов. Кроме того, установлена более высокая эффективность непрерывного приема эстрогена (как предусматривает схема лечения препаратом Фемостон 1/5) по сравнению с прерывистым лечением. Добавление дидрогестерона к заместительной эстрогенной терапии не снижает положительного действия эстрогена на острые климактерические симптомы. Напротив, доказано синергичное действие дидрогестерона и эстрадиола на соматические и психологические расстройства.

Лечение 17β-эстрадиолом в комбинации с дидрогестероном положительно влияет на недержание мочи и никтурию, улучшает трофику влагалища, у многих женщин восстанавливает ощущение оргазма и половое влечение. Bergeron C., Ferenczy A. изучали реакцию эндометрия у женщин в постменопаузе, получавших 1 или 2 мг 17β-эстрадиола в сочетании с непрерывным приемом разных доз дидрогестерона (от 2 до 20 мг), и обнаружили, что минимальная доза дидрогестерона, обеспечивающая надежную защиту эндометрия, составляет 5 мг. При лечении 1 мг 17β-эстрадиола в сочетании с 5 мг дидрогестерона (Фемостон 1/5) атрофическая или неактивная слизистая обнаружена авторами у 97,1% женщин, случаев гиперплазии эндометрия не наблюдалось (Lane G. и соавт.). В открытом многоцентровом исследовании аналогичные результаты получены при лечении Фемостоном 1/5 в течение года 290 женщин в постменопаузе: адекватная реакция эндометрия выявлена у 94,8% из 248 женщин, которым была произведена биопсия; отмечен лишь один случай гиперплазии эндометрия.

Как показали предварительные результаты клинического исследования,

21—1702

проведенного De Jonge и соавт., на фоне приема 17β-эстрадиола в сочетании с дидрогестероном (монофазный режим) прироста жировой массы не происходит, средний показатель массы тела в течение года терапии остается стабильным.

Терапия эстрогенами без добавления прогестагенов существенно повышает риск рака молочной железы (на 30%). Комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами приводит к небольшому увеличению частоты рака молочных желез, при этом ее продолжительность влияет на величину данного показателя. Кратковременная (до 5 лет) монотерапия эстрогеном или комбинированная терапия эстрогеном в сочетании с неандрогенным прогестагеном не вызывает заметного повышения риска рака молочной железы у здоровых женщин. Долгосрочное лечение (более 5 лет) может быть сопряжено с повышенным риском рака (Largo-Janssen T. и соавт.). До настоящего времени плацебо-контролируемых исследований по изучению долгосрочного влияния препарата Фемостон 1/5 на молочные железы не проводилось.

Клинические данные свидетельствуют о том, что Фемостон 1/5 (монофазный режим) уменьшает резорбцию костной ткани, предупреждает потерю костной массы и снижает риск переломов, вызванных остеопорозом в постменопаузе. Проведенное Ettinger и соавт. проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что 17β-эстрадиол в дозе 1 мг в сутки надежно предотвращает развитие остеопороза. При этом дидрогестерон не меняет защитного действия эстрогенов на костную ткань (Stevenson J.C. и соавт.).

Фемостон благоприятно влияет на липидный обмен. В исследовании, включавшем 112 женщин, терапия этим препаратом приводила к повышению уровня ЛПВП на 8%, снижению концентрации ЛПНП — на 9%, общего холестерина — на 7% (Godsland I.F. и соавт.). Кроме того, 17β-эстрадиол поддерживает уровень глюкозы в плазме крови в соответствии с низким уровнем инсулина, снижая резистентность к инсулину (Григорян О.Р. и Анциферов М.Б.). У женщин в менопаузе повышается концентрация гомоцистеина, фактора VII и фибриногена в крови (Repina M.A. и соавт.). Гомоцистеин повреждает клетки эндотелия, увеличивая риск тромбоза. Фемостон снижает уровень гомоцистеина у женщин в постменопаузе (Smolders R.G. и соавт.) уже через 3 месяца после начала терапии.

Дидрогестерон не противодействует положительному эффекту эстрогена. Пролиферация эндометрия, возникающая под влиянием эстрогена, эффективно тормозится непрерывным приемом дидрогестерона (Lane G. и соавт.). Комбинация 17β-эстрадиола с дидрогестероном, используемая в препарате Фемостон 1/5, сводит к минимуму риск развития гиперплазии и рака эндометрия. У большинства женщин на фоне такого режима не наблюдается маточных кровотечений, что является предпочтительным для пациенток в постменопаузе.

Таким образом, Фемостон 1/5 (монофазный режим) можно считать препаратом выбора для длительного лечения женщин, больше года находящихся в постменопаузе и предпочитающих заместительную гормональную терапию без периодических кровотечений (Зайдиева Я.З.). Микронизированный 17β-эстрадиол, эстрогенный компонент препарата Фемостон 1/5, положительно влияет на все симптомы пери- и постменопаузы, связанные с нарастающей нехваткой эндогенных эстрогенов (вазомоторные симптомы, изменения настроения, атрофические изменения кожи и влагалищного эпителия, недержание мочи, увеличение массы тела центрального генеза). Дидрогестерон не препятствует этим положительным эффектам.

Препарат хорошо переносится, побочные эффекты его редки (болезненность молочных желез, легкая тошнота) и преходящи. Индивидуальная оценка преимуществ и недостатков препарата Фемостон и соответствующая информация

помогут женщине сделать правильный выбор в пользу сохранения здоровья.

Литература

1. *Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Влияние заместительной гормональной терапии на углеводный и жировой обмен у больных в постменопаузе с нарушениями углеводного обмена. Акушерство и гинекология, 2002; 5: 51—54.*
2. *Зайдиева Я.З. Новые тенденции гормональной терапии климактерических расстройств в постменопаузе — низкодозированные режимы. Фарматека, 2004; 15: 16—24.*
3. *Шестакова И.Г. Влияние заместительной гормональной терапии препаратом Фемостон на массу тела и углеводный обмен у женщин в перименопаузе. Проблемы репродукции, 2001; 7: 18—24.*
4. *Bergeron C., Ferenczy A. Endometrial safety in continuous combined hormone replacement therapy with 17β-estradiol (1 or 2 mg) and didrogesterone. Maturitas 2001; 37: 191—199.*
5. *Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V., et al. Effects of low and high dose estradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. Clin Endocrinol 2004; 60: 541—549.*
6. *Lagro-Janssen T., Rosser W.W., van Weel C. Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces. Lancet 2003; 362: 414—415.*
7. *Lane G., Siddle N.C., Ryder T.A., et al. Effects of dydrogesterone on the oestrogenized postmenopausal endometrium. Br. J. Obst. Gynaecol. 1986; 93: 55—62.*
8. *Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419—427.*
9. *Repina M.A., Korzo T.M., Zinina T.A. Effect of hormone replacement therapy with femoston on hemostasis in peri- and postmenopausal women. Med. Sci. Monit. 2002; 8: I78—184.*
10. *Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R., et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative memory study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2651—2662.*
11. *Smolders R.G., de Meer K., Kenemans P., et al. Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004; 117: 55—59.*
12. *Stevenson J.C., Teter P., Lees B. 17beta-estradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women. Maturitas 2001; 38: 197—203.*

Глава 49. Меноррагии

Указатель описаний ЛС

Меноррагии (гиперменорея) — регулярные, длительные (более 7 дней) и обильные (более 80 мл) маточные кровотечения.

Эпидемиология

Частота меноррагий составляет 10—15%, хотя почти $^1/_3$ женщин предъявляют жалобы на обильные менструации.

Классификация

Классификация меноррагий основывается на этиологическом принципе; выделяют:

- **органические меноррагии**, связанные с патологией матки, яичников и маточных сосудов;
- **дисфункциональные меноррагии** (овуляторные и ановуляторные);
- **меноррагии, обусловленные экстрагенитальными заболеваниями** (коагулопатии, цирроз печени, гипотиреоз);
- **ятрогенные меноррагии**, связанные с неблагоприятным влиянием гормональных и негормональных ЛС.

Этиология и патогенез

Причины органических меноррагий:

- полипы эндометрия;
- гиперплазия эндометрия;
- хронический эндометрит;
- рак эндометрия;
- подслизистая миома матки;
- аденомиоз;
- гормонопродуцирующие опухоли яичников;
- злокачественные новообразования яичников;
- дисплазия маточных сосудов;
- артериовенозные шунты.

Длительность и обильность кровотечений может быть обусловлена нарушением механизмов начала и остановки менструального кровотечения и нарушениями в системе гемостаза.

В отсутствие органических причин и системных заболеваний **к меноррагиям может приводить**:

- повышение экспрессии медиаторов воспаления и увеличение активности протеолитических ферментов в эндометрии;
- активация местного фибринолиза;
- нарушение ангиогенеза;
- дисбаланс простагландинов и недостаточная вазоконстрикция;
- замедленная регенерация эндометрия;
- ятрогенное влияние гормональных (непрерывный режим применения пероральных и инъекционных прогестагенов; низкодозированные КПК) и негормональных ЛС.

Клинические признаки и симптомы

Меноррагии клинически проявляются обильными, длительными (более 7 дней) менструальными кровотечениями. Нередко они сочетаются с **альгодисменореей**, при которой менструации не только обильны, но и болезненны.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательные методы обследования при меноррагии:

- клинико-анамнестическое обследование (уточнение характера и интенсивности кровотечения);
- определение уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина (β-ХГ) в сыворотке крови (исключение осложненной беременности);
- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты);
- биохимический анализ крови (определение уровня сывороточного железа, билирубина, печеночных ферментов);
- развернутая коагулограмма;
- определение в сыворотке крови уровня половых гормонов (ЛГ, ФСГ, ГСПГ, эстрадиол, прогестерон);
- трансвагинальное УЗИ (на 5—7-й день менструального цикла);
- обследование для выявления инфекций, передающихся половым путем.

Дополнительные методы обследования:

- определение в сыворотке крови уровня гормонов щитовидной железы (при подозрении на патологию щитовидной железы);
- определение в сыворотке крови маркеров СА-125, СА-19-9 (при опухолях яичников);
- ультразвуковая цветовая допплерография органов малого таза;
- гистеросальпингография;
- МРТ органов малого таза;
- ангиография сосудов малого таза (при подозрении на патологию сосудов матки);
- биопсия эндометрия (при подозрении на патологию эндометрия);
- гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса (при внутриматочной патологии) с последующим морфологическим исследованием.

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между дисфункциональными меноррагиями и меноррагиями, являющимися симптомами различных гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Приведенный выше комплекс клинико-лабораторных обследований *(см. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования»)* позволяет исключить органические причины меноррагий.

Клинические рекомендации

Терапия меноррагии всегда включает 2 этапа:

- 1-й этап — остановка маточного кровотечения;
- 2-й этап — лечение выявленной патологии (медикаментозное или хирургическое) с целью профилактики рецидивов кровотечения.

Выбор метода лечения на этих этапах зависит от причины, приведшей к меноррагии.

Методы остановки маточного кровотечения:

- симптоматическая гемостатическая терапия или гормональный гемостаз — при дисфункциональных меноррагиях;
- лечение основного заболевания (помимо консервативной гемостатической терапии) при экстрагенитальной патологии:
  - — гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки, резектоскопия или гистерэктомия — при наличии внутриматочной патологии;
  - — оперативное лечение — часто при осложненной маточной и внематочной беременности;
  - — эмболизация или склерозирование маточных сосудов — при их аномалиях.

При дисфункциональных меноррагиях лечение начинают с **симптоматической гемостатической терапии**.

Применяют ЛС следующих групп:

- НПВС;
- ингибиторы фибринолиза;
- ЛС, оказывающие ангиопротективное действие и улучшающие микроциркуляцию.

Наиболее рационально комплексное использование ЛС всех 3 групп.

Терапия НПВС

Применение НПВС способствует **уменьшению менструальной кровопотери и выраженности альгодисменореи**:

Диклофенак внутрь 50 мг 2 р/сут, до остановки кровотечения **или**
Мефенамовая кислота внутрь 0,5 г 3 р/сут, до остановки кровотечения **или**
Напроксен внутрь 0,5 г 3 р/сут, до остановки кровотечения **или**
Флурбипрофен внутрь 50 мг 4 р/сут, до остановки кровотечения.

Терапия ингибиторами фибринолиза

Применение ингибиторов фибринолиза приводит к выраженному **уменьшению кровопотери, повышению уровня гемоглобина крови**:

Аминокапроновая кислота внутрь 4—8 г/сут, до остановки кровотечения **или**
Аминометилбензойная кислота внутрь 750 мг/сут, до остановки кровотечения **или**
Транексамовая кислота внутрь 3—6 г/сут, до остановки кровотечения

Терапия ЛС, оказывающими ангиопротективное действие и улучшающими микроциркуляцию

Данные ЛС применяют в комплексе с другими ЛС, оказывающими **гемостатическое действие**:

Этамзилат внутрь 0,25—0,5 г 4 р/сут, до остановки кровотечения.

Гормональная терапия

В отсутствие эффекта от негормональной гемостатической терапии в течение 3 дней с момента ее начала с целью остановки кровотечения проводят **гормональный гемостаз**:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по $^{1}/_{2}$ табл. в день до 2 мг 1 р/сут, 14 сут **или**
Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по $^{1}/_{2}$ табл. в день до 0,625 мг 1 р/сут или в/в 20—25 мг, затем внутрь по схеме, описанной выше, 14 сут

\+

(после окончания курса)

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1 р/сут, 10—14 сут **или**
Медроксипрогестерон внутрь 10 мг 1 р/сут, 10—14 сут

или

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по $^{1}/_{2}$ табл. в день до 30 мкг/75 мкг 1 р/сут, 21 сут **или**
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем

снижение дозы по $^1/_2$ табл. в день до 30 мкг/150 мкг 1 р/сут, 21 сут ***или***

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по $^1/_2$ табл. в день до 30 мкг/2 мг 1 р/сут, 21 сут ***или***

Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг каждые 4—6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по $^1/_2$ табл. в день до 35 мкг/2 мг 1 р/сут, 21 сут

или

Медроксипрогестерон внутрь 10 мг каждые 6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по $^1/_2$ табл. в день до 10 мг 1 р/сут, 14—21 сут.

При выборе схемы лечения предпочтение отдают КПК.

При тяжелых меноррагиях целесообразно «выключение» менструации путем введения внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом, назначения ЛС с антигонадотропным действием или агонистов ГнРГ:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут, 6 мес ***или***

Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед, 6 мес ***или***

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес ***или***

Даназол внутрь 200 мг 2—3 р/сут, 6 мес ***или***

Левоноргестрел, внутриматочная система[1], ввести в полость матки на 3—5-й день менструального цикла, однократно ***или***

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 р/28 сут, 6 мес ***или***

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 р/28 сут, 6 мес.

В отсутствие эффекта от гормонотерапии показано хирургическое лечение — аблация эндометрия или гистерэктомия.

[1] Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. *(Примеч. ред.)*

Профилактика рецидива меноррагий

После остановки кровотечения при дисфункциональных меноррагиях с целью профилактики их рецидива можно применять КПК или гестагены.

Длительность терапии определяется ее эффективностью и заинтересованностью женщины в беременности и может варьировать от 3 до 12 месяцев и более.

Профилактическая терапия КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла ***или***

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла ***или***

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла ***или***

Этинилэстрадиол/ципротерон внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла.

Профилактическая терапия гестагенами:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла ***или***

Медроксипрогестерон внутрь 10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла ***или***

Норэтистерон 5 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла ***или***

Прогестерон внутрь 200—300 мг/сут в 2—3 приема с 5-го по 25-й день менструального цикла.

В дни менструации можно проводить негормональную гемостатическую терапию по схемам, указанным выше. Длительность ее может варьировать от 3 до 12 месяцев и более.

Оценка эффективности лечения

Эффективность гемостатической терапии оценивают по степени уменьшения кровопотери.

Осложнения и побочные эффекты лечения

На фоне приема **НПВС** могут возникать диспепсия, дискомфорт в эпигастрии, диарея.

Побочные эффекты **ингибиторов фибринолиза** зависят от дозы и включают:

- нарушения функции ЖКТ;
- головокружение;
- увеличение риска тромбообразования (редко при длительном использовании).

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частыми ошибками, приводящими к отсутствию эффекта от гормонального гемостаза, являются:

- проведение гормонального гемостаза при не исключенной внутриматочной патологии;
- резкое снижение дозы гормональных ЛС после остановки кровотечения.

Прогноз

Меноррагии являются одной из ведущих причин возникновения железодефицитной анемии у женщин. Использование ингибиторов фибринолиза позволяет снизить величину менструальной кровопотери на 45—60%, НПВС — на 20—25%, этамзилата — менее чем на 10%; КПК — примерно на 50%. Прогноз при **органических меноррагиях** зависит от течения основного заболевания, клиническим проявлением которого они являются.

Литература

1. *Anon. The Initial Management of Menorrhagia. Evidence-based Clinical Guidelines № 1, London: The Royal College of Obstetricians and Gynecologist 2001; 98: 1185—1186.*
2. *Bonnar J., Sheppard B.L. Treatment of menorragia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ 1996; 313: 579—582.*
3. *Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. Maturitas 2003; 45: 1—14.*
4. *Fraser I.S., Hickey M. Dysfunctional uterine bleeding. In: I.S. Frase, R.P.S. Jansen, R.A. Lobo, M.I., editors. Whitehead Estrogens and Progestogens in Clinical Practice 1998; 419—436.*
5. *Kadir R.A., Economides D.L. Menorrhagia and bleeding disorders. In: J. Bonnar, W. Dunlop, editors. Recent advances in obstetrics and gynaecology 2003, 22: 109—122.*
6. *Samsioe G. Bleeding problems in middle aged women. Maturitas 2002; 43 (1): 27—33.*
7. *Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Dysfunctional uterine bleeding. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 1994; 531—546.*
8. *Stewart A., Gold L., Jordan R., Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel — releasing intra-uterine system in menorrhagia: a systematic review. Br. J. Obstet Gynecol. 2001; 108: 74—86.*
9. *Xiao B., Wu S., Chong J., et al. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. Fertil. Steril. 2003; 79: 4: 963—969.*

Глава 50. П

Указатель описаний ЛС

Глава 50. Полип эндометрия

Указатель описаний ЛС

Полип эндометрия (ПЭ) — доброкачественное, узловатой формы, возвышающееся над поверхностью эндометрия образование, состоящее из желез эндометрия и стромы. Последняя, как правило, содержит очаговые фиброзные изменения и толстостенные кровеносные сосуды.

ПЭ является одним из вариантов гиперпластических процессов в эндометрии.

Эпидемиология

Частота ПЭ варьирует и среди различных групп пациенток гинекологических стационаров составляет 0,5—35,7%.

Наиболее часто ПЭ встречается в репродуктивном возрасте и пременопаузе, реже — в пубертатном возрасте и постменопаузе.

Классификация

ПЭ могут быть **одиночными** и **множественными**.

В зависимости от соотношения стромального и железистого компонентов, пролиферативной активности эпителия различают:
- железистые ПЭ;
- железисто-фиброзные ПЭ;
- фиброзные ПЭ;
- аденоматозный ПЭ (АПЭ);
- полипы, покрытые функциональным слоем эндометрия.

Железистые ПЭ отличаются преобладанием железистого компонента над стромальным. Железы располагаются беспорядочно, имеют различную форму и величину.

Железисто-фиброзные ПЭ могут являться как самостоятельной патологией, так и сочетаться с другими гинекологическими заболеваниями (миома матки, аденомиоз и др.). Характерная особенность гистологического строения полипов данного вида — преобладание стромального компонента над железистым. Они могут определяться на фоне эндометрия различного морфофункционального состояния: стадии секреции, пролиферации, гиперплазии и атрофии. Нередко в них отмечаются признаки нарушения кровообращения и/или воспаления.

В фиброзных ПЭ (встречаются редко) либо содержатся единичные железы, либо они отсутствуют, эпителий их не функционирующий.

Полипы с очаговым аденоматозом часто возникают на фоне гиперплазии эндометрия (ГЭ) и в основном наблюдаются у пациенток старше 40 лет. Нерезко выраженный очаговый аденоматоз в ПЭ характеризуется интенсивной пролиферацией части желез и их эпителия, а выраженный — еще и атипией.

АПЭ нерезко выраженной и выраженной формы представляют собой округлые образования размерами от 0,5 до 3 см, тускло-серого цвета, иногда с неровной поверхностью. Гистологически характеризуются обилием желез, при выраженной форме отмечается структурная перестройка их эпителия.

ПЭ, покрытые функциональным слоем (соответствует той фазе, в которой находится окружающий его эндометрий), встречаются только у пациенток репродуктивного возраста с сохраненным двухфазным менструальным циклом.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез ПЭ сложны и недостаточно изучены.

До недавнего времени большинство клиницистов и исследователей отводили ведущую роль в патогенезе ПЭ нарушениям гормональной функции яичников, протекающих по типу избыточного образования эстрогенов и недостаточности прогестерона. Однако убедительных подтверждений этой гипотезы при гормональных исследованиях не получено. Против этого свидетельствует выявление ПЭ у женщин с ненарушенным (овуляторным) менструальным циклом и клиническими проявлениями гиперандрогении (у пациенток с синдромом поликистозных яичников, болезнью Иценко—Кушинга), а также развитие полипов на фоне атрофического эндометрия.

В настоящее время большинство авторов придерживаются воспалительной теории, согласно которой длительно текущий продуктивный воспалительный процесс в эндометрии приводит к дегенеративно-пролиферативным изменениям с нарушением репарации и дифференцировки клеточных структур, развитием очагов гиперплазии его базального слоя и формирования ПЭ.

По-видимому, эту теорию дополняют и полученные рядом исследователей данные о патологическом изменении сосудов базального слоя (утолщение и склерозирование их стенок вплоть до развития гиалиноза) с последующими изменениями тканевого обмена, а также локальными нарушениями рецепторного аппарата эндометрия, возникающих вследствие травматических повреждений его при многочисленных абортах и диагностических выскабливаниях.

Клинические признаки и симптомы

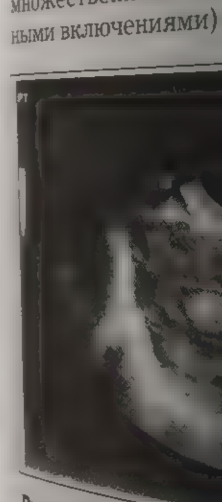
Основные клинические проявления ПЭ:

- маточные кровотечения (однократные или рецидивирующие):
  - — меноррагии;
  - — менометроррагии;
- боли внизу живота тянущего или схваткообразного характера (при больших размерах полипов);
- бели (при наличии некробиоза и дистрофических изменений в ПЭ);
- ухудшение общего самочувствия (при массивном кровотечении за счет развития постгеморрагической анемии).

В 12,8% случаев ПЭ клинически не проявляются и могут быть случайной находкой при профилактическом УЗИ.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ПЭ представляет определенные трудности. Комплексное обследование пациенток должно включать как детальную оценку состояния репродуктивной системы, так и углубленное изучение анамнеза, выявление сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, наличие которых влияет на выбор



тактики лечения. **Бимануальное исследование и осмотр шейки матки в зеркалах** позволяет обнаружить ПЭ в случаях его крупных размеров, когда он выступает за пределы наружного зева шейки матки. **Кольпоскопия** в этих случаях дает возможность дифференцировать ПЭ от полипа канала шейки матки (последний покрыт эндоцервикальным эпителием, ножка определяется в наружном зеве шейки матки).

Рекомендуемые последовательные дополнительные методы диагностики ПЭ:
- трансвагинальное УЗИ;
- гистероскопия;
- гистеросальпингография;
- морфологическое исследование соскобов эндометрия.

Трансвагинальное УЗИ: ПЭ определяются как средней или повышенной эхогенности образования 0,3—3,5 см в диаметре, однородной структуры (в ряде случаев с множественными точечными анэхогенными включениями) **(рис. 50.1)**.

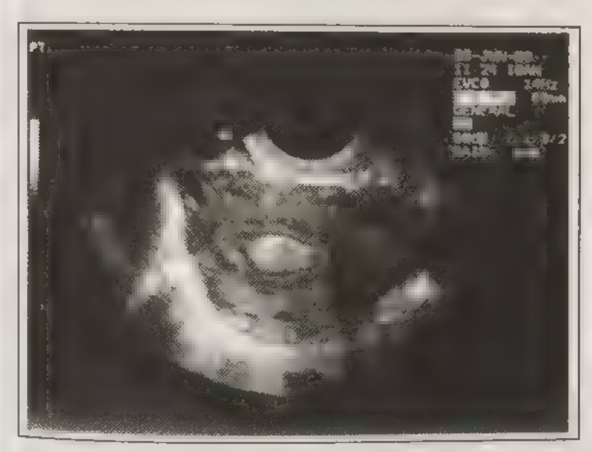


Рис. 50.1. Железисто-фиброзный полип эндометрия (трансвагинальное продольное сканирование)

Ультразвуковые признаки ПЭ:
- наличие в полости матки единичных или множественных образований (округлой или овальной формы);
- четкие границы между последними и окружающими тканями;
- деформация срединной линейной гиперэхогенной структуры (М-Эхо);
- расширение полости матки и заполнение ее жидкостью (чаще у пациенток в постменопаузе — серозометра).

Диагностическая точность данного метода при ПЭ достигает 91,4%.

Гистероскопия позволяет уточнить локализацию, детально изучить структуру, провести не только дифференциальную диагностику ПЭ, но также различного рода лечебные вмешательства, оценить эффективность фармакотерапии. Диагностическая точность этого метода достигает 100%.

ПЭ при гистероскопии выявляются как овальные, вытянутой формы образования на ножке с гладкой поверхностью, подвижные при изменении скорости вводимой в полость матки жидкости. Размеры их варьируют от 0,5 до 3 см (изредка встречаются крупные ПЭ длиной до 6—8 см). Чаще всего ПЭ располагаются в области дна и углов, реже — в верхних и средних отделах матки. Цвет их варьирует от бледно-розового до ярко-красного.

В отличие от ПЭ, подслизистые миоматозные узлы имеют овальную или округлую форму; они плотные, неподвижные, с поверхностно расположенными расширенными кровеносными сосудами.

Гистеросальпингография в качестве самостоятельного метода диагностики ПЭ в настоящее время потеряла свою актуальность, т.к. диагностическая точность ее невысока, полное совпадение рентгенологических данных с результатами гистологического исследования не превышает 50%. Мелкие и свободно перемещающиеся в полости матки ПЭ часто не выявляются, а средние и крупные нередко ошибочно интерпретируются как подслизистые миоматозные узлы или ГЭ.

Морфологическое исследование соскобов эндометрия является решающим методом для постановки диагноза ПЭ, выбора тактики лечения и определения прогноза.

Затруднение гистологической верификации диагноза ПЭ возможно в следующих ситуациях:
- при дроблении полипов на мелкие фрагменты во время их удаления кюреткой;
- при ПЭ, покрытых функциональным слоем.

Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику ПЭ со следующими заболеваниями:

- полипами слизистой оболочки канала шейки матки;
- подслизистыми миоматозными узлами.

Клинические рекомендации

Хирургическое лечение

Удаление ПЭ, раздельное выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и тела матки (под гистероскопическим контролем) с последующим морфологическим исследованием полученного материала являются **обязательным этапом лечения**.

Наиболее эффективный метод оперативного лечения ПЭ — электрохирургическая гистерорезектоскопия, при которой глубокое срезание ножки полипа размером до 1 см осуществляют игольным электродом на границе базального слоя и миометрия. Резекцию более крупных ПЭ производят фрагментарно петлевидным электродом.

Рецидивы АПЭ на фоне атрофии эндометрия, как и впервые выявленные АПЭ и полипы с очаговым аденоматозом (особенно выраженной формы), при наличии ГЭ и/или другой гинекологической патологии являются показанием к хирургическому лечению — надвлагалищной ампутации матки или экстирпации матки (при наличии измененной шейки матки) у женщин в пременопаузе. Придатки матки чаще всего удаляют в связи с высокой частотой у таких пациенток гиперпластических процессов в яичниках.

АПЭ у женщин в постменопаузе служат абсолютным показанием к удалению матки с придатками.

Гормональная терапия

Тактика ведения больных после радикального удаления ПЭ определяется возрастом пациентки, строением полипа, функциональным состоянием эндометрия и яичников, сопутствующей гинекологической, экстрагенитальной патологией и наличием обменно-эндокринных нарушений.

В 10% случаев в репродуктивном возрасте ПЭ обнаруживается на фоне воспалительных изменений эндометрия (объективизация гистологических признаков которых возможна лишь при проведении биопсии эндометрия в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла). В этих ситуациях в послеоперационном периоде назначают ЗГТ. С этой целью используют ЛС, содержащие натуральные эстрогены и способствующие улучшению процессов регенерации эндометрия.

У женщин с регулярным менструальным циклом (уровень прогестерона на 21-й день 28-дневного менструального цикла более 30 нмоль/л) применяют «чистые» эстрогены:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3 мес.

В случае недостаточности лютеиновой фазы назначают комбинированные эстроген-гестагенные ЛС:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 5-го по 15-й день менструального цикла

\+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел внутрь 2 мг/0,5 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день, затем перерыв 7 сут, 3 мес.

Пациенткам репродуктивного возраста и особенно в пременопаузе с железистыми и железисто-фиброзными ПЭ на фоне ГЭ и других гинекологических заболеваний проводят лечение последних.

После удаления АПЭ пациенткам репродуктивного возраста показаны агонисты ГнРГ/ЛС с антигонадотропным действием:

Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес
или
Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед непрерывно со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес
или

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Даназол внутрь 100—200 мг 1 р/сут непрерывно со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес ***или***
Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут со 2—4-го дня менструального цикла, 3—6 мес.

Антимикробная терапия

В связи с тем что при ПЭ в микробиоценозе полости матки превалирует облигатно-анаэробная флора и, в частности, анаэробные кокки, как в монокультуре, так и в составе аэробно-анаэробных ассоциаций всем **пациенткам после хирургического удаления ПЭ** показана антибактериальная терапия с учетом чувствительности выявленного возбудителя, обязательным компонентом которой является метронидазол, оказывающий, помимо антибактериального, противовоспалительное действие:

Метронидазол в/в капельно 100 мл 2 р/сут, 3 сут.

В сроки двух предполагаемых последующих менструаций также проводят курсы антибактериальной терапии, преимущественно:

Клиндамицин в/м 300 мг 2 р/сут, 7 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: отсутствие клинических проявлений и ультразвуковых признаков ПЭ при динамическом мониторинге; при АПЭ — в т.ч. и отсутствие гистологических признаков при контрольном раздельном диагностическом выскабливании под гистероскопическим контролем, произведенном через 1 месяц после прекращения гормональной терапии и восстановления самостоятельных менструаций.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения подробно описаны в I разделе этой книги.

Ошибки и необоснованные назначения

Используемое до недавнего времени традиционное удаление ПЭ с помощью кюретки в настоящее время не может полностью удовлетворять клиницистов, т.к. в ряде случаев (при особенно крупных ПЗ на широком основании или небольших с локализацией в области устьев трубных углов) возникают технические трудности в их радикальном удалении.

Кроме того, в отсутствие гистероскопического контроля полное удаление ПЭ даже высококвалифицированными гинекологами достигает лишь 35%.

Гормональная терапия после удаления фиброзного, железисто-фиброзного полипа или полипа, покрытого функциональным слоем эндометрия, не показана женщинам с регулярным менструальным циклом, если гистологическое строение удаленного эндометрия полностью соответствует фазе менструального цикла.

Динамическое наблюдение (УЗИ 1 раз в 6—12 месяцев в течение 2—3 лет) показано также пациенткам в постменопаузе без другой гинекологической патологии после удаления фиброзных и железисто-фиброзных полипов.

Прогноз

Вопрос о малигнизации ПЭ однозначно не решен.

Аденоматозные ПЭ и полипы с очаговым аденоматозом относятся к предраковым изменениям эндометрия.

Литература

1. *Адамян Л.В., Белоглазова С.Е. Роль гистероскопии и гистерорезектоскопии*

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 1998; 1: 63—69.

2. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство. М.: Медицина, 1990; 453—456.
3. Василевская Л.Г., Панкина Г.И., Школенко В.А. Клинико-морфологические аспекты гиперпластических процессов эндометрия больных с миомой матки репродуктивного возраста. Факторы риска гиперпластических процессов репродуктивной системы женщин: Тез. докл. Всесоюзн. симпозиума. Рига, 1985; 20—21.
4. Газазян М.Г., Иванова Г.С. и др. Эндоскопическая диагностика и лечение бесплодия при внутриматочной патологии. В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 1998; 1: 117.
5. Гус А.И. Современные принципы ранней дифференцированной диагностики и мониторинга больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яичников, гиперпластическими процессами мио- и эндометрия: Автореф. дис. … д.м.н. М., 1996.
6. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н., Лебедев В.А. Акуш. гин., 1988; 11: 73—77.
7. Каппушева Л.М. Полипы эндометрия (диагностика, тактика ведения). В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 1998; 594—596.
8. Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. … д.м.н. М., 1997.
9. Пальцев М.А., Пауков В.С., Улумбекова Э.Г. Патология. М., 2002; с. 499.
10. Перфильева Г.Н., Усальцева В.Е., Хамидуллина Г.Г. Доклиническая диагностика патологии эндо- и миометрия в постменопаузе. В кн.: Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 2000; с. 523.
11. Петрова Е.Н. Гистологическая диагностика заболеваний матки. М., 1964.
12. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Значение гистероскопии для диагностики и лечения внутренней патологии у женщин периода постменопаузы. В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 1998; 1: 70—71.
13. Саркисов С.Э. Гистероскопическая эндохирургия матки: Автореф. дис. … д.м.н. М., 1999.
14. Сениашвили Ш.М. Клинико-морфологические особенности полипов эндометрия и их роль в развитии рака: Автореф. дис. … к.м.н. Краснодар, 1981.
15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. М.: Медицина, 1997.
16. Табакман Ю.Ю., Васильева И.А. О патогенезе гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. Акуш. гин., 1987; 9: 53—57.
17. Ткаченко Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению внутриматочной патологии: Автореф. дис. … д.м.н. М., 2002.
18. Хужокова И.Н. Диагностика и лечебная тактика при полипах эндометрия в постменопаузе: Автореф. дис. … к.м.н. М., 2001.
19. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.I., et al. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest 1994; p. 14.

Глава 51. Остеопороз в постменопаузе

Указатель описаний ЛС

Остеопороз в постменопаузе (ОПП) — системное заболевание скелета, возникающее у женщин в период постменопаузы как следствие дефицита половых гормонов и, прежде всего, эстрогенов, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышению хрупкости костей и увеличению риска переломов.

ОПП является одной из форм первичного остеопороза.

Эпидемиология

Доля ОПП среди всех форм остеопороза составляет 85%. В экономически высокоразвитых странах ОПП выявляют у 15% женщин в возрасте моложе 60 лет, к 80-летнему возрасту его частота достигает 38%.

Установлено, что имеются расовые, национальные и географические различия в уровне минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и скорости ее возрастного снижения. Наиболее часто ОПП выявляют у женщин европеоидной расы (в странах Скандинавии).

Остеопоретические переломы — одна из основных причин инвалидности и сокращения продолжительности жизни у лиц пожилого возраста.

Перелом дистального отдела предплечья — наиболее частый перелом у женщин в возрасте 60—70 лет.

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что переломы позвонков — самые частые переломы у женщин в течение первых 10—20 лет после наступления менопаузы. В этом возрасте у каждой восьмой женщины в Европе и каждой четвертой в США выявляются рентгенологические признаки перелома по крайней мере одного позвонка. Установлено, что перелом позвонка в 4 раза увеличивает риск повторных переломов позвонков и в 2 раза — переломов шейки бедренной кости (ШБК).

В многоцентровом эпидемиологическом исследовании, проведенном в 16 городах России в 1992—1997 гг., выявлена более высокая частота переломов ШБК у женщин по сравнению с мужчинами (77 на 100 000 мужчин и 115,5 на 100 000 женщин), что приближается к показателям, характерным для стран Восточной Европы.

Предполагается, что увеличение продолжительности жизни женщин до 80 лет приведет к увеличению частоты переломов ШБК до 6,25 млн в 2050 г. и превысит показатели 1990 г. (1,66 млн) более чем в 3 раза.

Этиология и патогенез

ОПП относится к многофакторным заболеваниям, в его основе лежит прогрессирующая потеря костной ткани, начинающаяся после наступления менопаузы.

Факторы риска развития ОПП:

- генетические:
  - — принадлежность к европеоидной расе;
  - — низкий индекс массы тела (менее 20);
  - — низкая пиковая масса кости (максимальная масса костной ткани, которую человек может достичь в своей жизни; определяется по результатам определения МПКТ);
  - — семейный анамнез остеопороза;
- гормональные:
  - — позднее менархе;
  - — ранняя естественная или хирургическая менопауза (моложе 45 лет);
  - — аменорея (более 1 года);
  - — бесплодие (ановуляция);
  - — недостаточность функции желтого тела в пременопаузе;
- стиль жизни:
  - — недостаточное потребление продуктов, содержащих кальций и витамин D; высокобелковая диета, напитки с повышенным содержанием фосфатов;
  - — низкая или избыточная физическая активность;
  - — вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем);
- ятрогенные причины:
  - — применение ГнРГ глюкокортикоидных средств (ГКС).

Ключевую роль в развитии ОПП играет дефицит половых гормонов и, прежде всего, эстрогенов.

Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань до конца не изучены. Однако известно, что эти гормоны наряду с физической активностью и полноценным питанием входят в число основных факторов, определяющих массу и качество костной ткани. Роль половых гормонов и их дефицита особенно важна в пубертатном, репродуктивном и климактерическом периодах. Эстрогены и андрогены играют важную роль в процессах роста скелета и достижении пиковой костной массы, а также защите от ее потерь. Пик костной массы достигается в третьем десятилетии жизни женщины. В возрасте старше 40 лет начинается физиологическое снижение МПКТ, составляющее 0,7—1,3% в год.

Дефицит половых гормонов в первые годы постменопаузы приводит к ускорению костного обмена со смещением равновесия в сторону усиления резорбции кости. **Патогенетические механизмы, участвующие в этом процессе:**

- повышение продукции костномозговыми клетками цитокинов, стимулирующих резорбтивную активность остеокластов;
- увеличение числа остеокластов за счет их усиленного образования и сниженного апоптоза.

К **другим механизмам влияния половых гормонов на метаболизм костной ткани** относятся:

- влияние на секрецию паратиреоидного гормона и кальцитонина;
- влияние на абсорбцию кальция в кишечнике;
- влияние на продукцию витамина D.

У женщин, находящихся в постменопаузе, выделяют **2 фазы потери костной ткани**:

- быстрая фаза — наблюдается в первые 3—5 лет после наступления менопаузы, когда ежегодная потеря МПКТ в позвоночнике составляет 3—5%;
- в последующие годы начинается медленная потеря, составляющая 0,5—1% ежегодно в зависимости от участка скелета.

При ОПП наблюдается постоянное разрушение структуры кости, которая приобретает вид губки. Изменения архитектоники способствуют развитию микропереломов даже при обычной активности (повороты, сгибание туловища), а при незначительной травме (например, падении) приводят к перелому костей.

Максимальные повреждения при развитии ОПП отмечаются в трабекулярных костях.

Клинические признаки и симптомы

Для ОПП характерна скудная клиническая симптоматика.

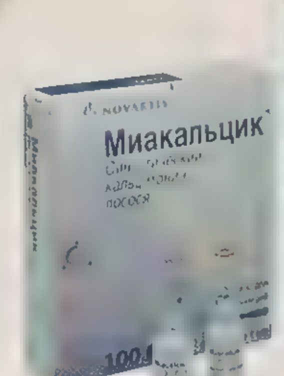
РОЧНОСТЬ ПОД КОНТРОЛЕМ

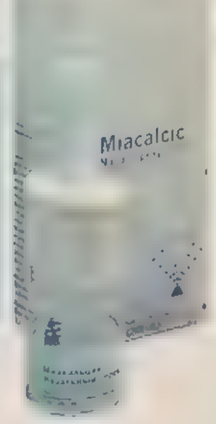
остеопорозе

Миакальцик®

КАЛЬЦИТОНИН ЛОСОСЯ

- снижает риск переломов
- увеличивает костную массу
- оказывает быстрый анальгетический эффект
- предотвращает осложнения после операций эндопротезирования тазобедренного сустава
- в составе комплексной терапии способствует консолидации переломов





П-8-242 №008824 от 03.12.1998, П №013245/01-2001 от 30.07.2001

раткое описание
репарат, регулирующий обмен кальция.

остав и форма выпуска
интетический кальцитонин лосося
твор для инъекций 100 МЕ/мл в ампулах
5 ампул в упаковке.
альный спрей 200 МЕ/1 доза, во флаконе
дозирующим устройством, не менее 14 доз

оказания
теопороз: боли в костях, костная болезнь Педжета; нейродистрофические заболевания. Раствор для инъекций, также – гиперкальциемия, рый панкреатит (в составе комбинированной рапии).

ежим дозирования
висит от показаний
Остеопороз. Раствор для инъекций – п/к или в/м 100 МЕ/сут ежедневно или через день; ей – 200 МЕ/сут ежедневно. Одновременно с менением Миакальцика рекомендуется назначение адекватных доз кальция и витамина D. чение следует проводить в течение длительного времени

Боли в костях. Раствор для инъекций – в/в капельно, п/к или в/м 100-200 МЕ/сут в несколько введений; спрей – 200-400 МЕ/сут (дозу 400 МЕ разделить на два приема) ежедневно, до получения необходимого эффекта. Дозу следует корректировать при длительной терапии, а также с учетом индивидуальных потребностей больного.

Прочие показания – см. полную информацию о препарате.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к кальцитонину лосося или любому другому компоненту препарата.

Предостережения
При подозрении на повышенную чувствительность больного к кальцитонину лосося до начала лечения Миакальциком рекомендуется провести кожные пробы. Беременность и период кормления грудью. Соблюдать осторожность при вождении и работе с механизмами.

Побочные эффекты
При парентеральном введении – тошнота, рвота; головокружение; приливы крови к лицу, сопровождающиеся ощущением тепла; боли в суставах, полиурия, озноб. Реакции повышенной чувствительности, в том числе местные реакции в месте введения препарата; генерализованные кожные реакции. Имеются сообщения об отдельных случаях анафилактического шока
При интраназальном применении – местные явления – ринит и др. Системные явления – головная боль, тошнота, головокружение, приливы крови к лицу, усталость, фарингит, боли в костях и мышцах, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение вкусовых ощущений, повышение артериального давления, кашель, гриппоподобные симптомы, боли в суставах, расстройства зрения. Реакции повышенной чувствительности, в том числе генерализованные кожные реакции. Имеются сообщения об отдельных случаях анафилактического шока

Примечание
Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате



Полную информацию о препарате можно получить в Представительстве компании «Новартис Фарма Сервисез Инк.» 123104, Москва, Б. Палашевский пер., 15, тел.: (7 095) 967 12 70, факс (7 095) 967 12 68 www.novartis.ru, www.miacalcic.ru



Основными жалобами, независимо от длительности менопаузы, являются боль в крестце и поясничной области, усиливающаяся при физической нагрузке и ходьбе, общая слабость, повышенная утомляемость.

Пациентки нередко указывают на ощущение тяжести между лопатками, необходимость отдыха в течение дня в положении лежа.

Болевой синдром усиливается по мере прогрессирования остеопороза: появляются интенсивные, не прекращающиеся в покое боли в позвоночнике, области таза, большеберцовых костях. Чаще причиной резкого усиления болей являются микропереломы трабекул, возникающие после поднятия тяжести, неловкого движения.

Другой особенностью болей при ОПП является отсутствие эффекта от приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Заболевание характеризуется **переломами, которые развиваются в местах с повышенным содержанием губчатой кости**:

- компрессионные переломы позвонков;
- переломы дистального отдела лучевой кости (перелом Коллиса);
- переломы лодыжек.

Установлено, что более половины переломов позвонков протекают бессимптомно. Уменьшение роста на 1 см и более — важный клинический признак возможного перелома позвонка.

По мере развития деформаций тел позвонков нарастает мышечная слабость, изменяется осанка, формируется кифоз грудного отдела позвоночника («горб вдовы»), ограничиваются движения в поясничном отделе позвоночника.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обследование пациентки с подозрением на ОПП включает стандартный набор диагностических тестов. Объем обследования зависит от возраста женщины, тяжести заболевания и наличия переломов позвонков. Данные подробного анамнеза и осмотра пациенток, лабораторных исследований позволяют:

- исключить заболевания (эндокринологические, органов пищеварения и т.д.) и применение ЛС (ГКС, агонисты ГнРГ), которые могут привести к развитию вторичного остеопороза;
- выявить причины остеопороза и предрасполагающие факторы;
- оценить тяжесть остеопороза;
- провести дифференциальную диагностику с заболеваниями, имеющими сходную с ОПП клиническую картину;
- выбрать оптимальную тактику лечения.

В настоящее время главным критерием диагноза остеопороза является МПКТ, которую определяют с помощью **двухэнергетической рентгеновской абсорбциомерии**. Этот метод считается «золотым стандартом» среди неинвазивных методов исследования и позволяет определять МПКТ в наиболее важных с точки зрения остеопоретических переломов участках скелета — позвоночнике и бедренной кости.

Показания к определению МПКТ у женщин:

- остеопения по данным рентгенологического исследования;
- индекс массы тела менее 20 кг/м^2;
- ранняя менопауза (моложе 45 лет);
- вторичная аменорея (более 1 года);
- первичная аменорея;
- постменопауза и перелом любой локализации (после 45 лет) в анамнезе;
- постменопауза (моложе 65 лет) в сочетании с одним фактором риска или более;
- постменопауза (старше 65 лет) независимо от факторов риска.

Метод обладает высокой чувствительностью и воспроизводимостью.

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании **Т-критерия** — числа стандартных отклонений (СО) от среднего значения МПКТ, определяемого у здоровых лиц молодого возраста:

- **норма** — Т-критерий менее −1 СО;
- **остеопения (низкая костная масса)** — Т-критерий находится в диапазоне от −2,5 до −1 СО;

22—1702

- **остеопороз** — Т-критерий более −2,5 СО;
- **тяжелый (развивающийся) остеопороз** — Т-критерий более −2,5 СО в сочетании с одним нетравматическим переломом костей или более.

Для ранней диагностики остеопороза и оценки эффективности проводимой терапии предпочтительнее определение МПКТ поясничного отдела позвоночника, динамические изменения в котором более выражены, чем в бедренной кости или костях предплечья. Однако оценка МПКТ в позвоночнике может осложняться наличием остеохондроза, перенесенных в прошлом переломов, дегенеративных поражений позвоночника. Поэтому у женщин старше 65 лет большое клиническое значение (для оценки риска перелома ШБК) имеет определение МПКТ проксимального отдела бедренной кости.

При низкой МПКТ, не соответствующей возрасту женщины, требуется поиск «вторичных» факторов. При осмотре следует обращать внимание на размеры щитовидной железы, печени, кожную сыпь, желтуху, кушингоидную конституцию (преимущественное развитие подкожной жировой клетчатки на туловище, стрии на коже живота и т.д.), признаки гипогонадизма, наличие галактореи.

При клиническом обследовании следует проводить пальпацию молочных желез, лимфатических узлов для исключения новообразований, обращать внимание на деформации позвоночника.

Для исключения переломов позвонков и опухолей показана **рентгенография позвоночника**.

У пациенток с переломами позвонков следует провести следующие **лабораторные и инструментальные исследования**:

- клинический анализ крови;
- биохимическое исследование крови (кальций, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, общий белок);
- электрофорез белков сыворотки крови;
- тест на протеинурию;
- определение в сыворотке крови уровня пролактина, ТТГ, ФСГ, паратиреоидного гормона, эстрадиола, 25-гидроксивитамина D (для дифференциальной диагностики с вторичным остеопорозом);
- рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в переднезадней и боковой проекциях (позволяет выявить перелом и его возможную этиологию);
- определение биохимических маркеров костного ремоделирования — резорбции (дезоксипиридинолина, N- и С-телопептиды), формирования (костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин).

Дифференциальный диагноз

ОПП и/или переломы на фоне остеопороза следует дифференцировать от следующих заболеваний:

- метастазов в кости при злокачественных новообразованиях;
- деформации позвонков при остеомаляции;
- болезни Педжета;
- травматического перелома;
- фиброзной дисплазии;
- периферической нейропатии;
- деформаций позвоночника, обусловленных другими заболеваниями (сколиоз, остеохондроз, болезнь Шейермана—Мау — остеохондропатия позвоночника).

Клинические рекомендации

Для лечения ОПП применяют ЛС, оказывающие антирезорбтивное действие:

- препараты половых гормонов;
- кальцитонин;
- бисфосфонаты;
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.

Заместительная гормональная терапия

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является эффективным методом профилактики потери костной ткани в перименопаузе у женщин с повышенным риском развития остеопороза.

Кроме того, доказана эффективность ЗГТ для снижения частоты переломов позвонков и ШБК (уровень доказательности А).

Дополнительные преимущества использования ЗГТ в перименопаузе:

- лечение психовегетативных симптомов климактерического синдрома;
- профилактика и лечение урогенитальных расстройств;
- улучшение состояния кожи и волос, повышение мышечного тонуса;
- снижение частоты развития рака толстой кишки на 20—37%.

Вопрос о длительности ЗГТ, оптимальной для профилактики ОПП, продолжает обсуждаться. Считается, что **продолжительность этой терапии должна составлять 3—5 лет** и начинать ее наиболее целесообразно в перименопаузе или в первые годы постменопаузы.

Монотерапия эстрогенами

Монотерапия эстрогенами рекомендуется **женщинам с удаленной маткой**:

A | *Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно* ***или***
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно ***или***
Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно.

Эстрогены можно также вводить чрескожно:

B | *Эстрадиол, гель, нанести на кожу живота или ягодиц 0,5—1 мг 1 р/сут, постоянно, или пластырь, приклеить на кожу 0,05—0,1 мг 1 р/нед, постоянно.*

Показания к чрескожному введению эстрогенов:

- нечувствительность к пероральным ЛС;
- заболевания печени, поджелудочной железы, синдром мальабсорбции;
- нарушения в системе гемостаза, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия, развившаяся до перорального применения эстрогенов (особенно конъюгированных) или на его фоне;
- гиперинсулинемия;
- артериальная гипертония;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигрень;
- для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- для более полного выполнения больными схемы ЗГТ.

Комбинированная терапия двух- или трехфазными эстроген-гестагенными ЛС в циклическом или непрерывном режиме

Такая терапия показана **женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой.**

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в циклическом режиме:

A | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

A | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

A | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме:

A | *Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, 14 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиол/дидрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или

A | *Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг 1 р/сут, 14 сут*

\+

(после завершения курса)

| *Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон внутрь 0,625 мг/5 мг 1 р/сут, 14 сут.*

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС с пролонгированной эстрогенной фазой в непрерывном режиме:

B | *Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут*

\+

(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

\+

(после завершения курса)

| *Плацебо 1 р/сут, 7 сут.*

Применение трехфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме:

A | *Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, 12 сут*

\+

(после завершения курса)

| *Эстрадиол/норэтистерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут*

\+

(после завершения курса)

| *Эстрадиол внутрь 1 мг 1 р/сут, 6 сут.*

Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными ЛС в непрерывном режиме

Показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим ЗГТ рекомендуется также женщинам, перенесшим гистерэктомию по поводу аденомиоза или рака внутренних половых органов (матки, шейки матки, яичников), не ранее чем через 1—2 года после операции (назначение согласуют с онкологами). Показания — тяжелый КС после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считается противопоказанием к применению монофазных эстроген-гестагенных ЛС):

B | *Эстрадиола валерат/диеногест внутрь 2 мг/2 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

A | *Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно или 1 мг/2,5 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

A | *Эстрадиол/дидрогестерон внутрь 1 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

| *Эстрадиол/норэтистерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

B | *Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон внутрь 0,625 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно, или 0,625/2,5 мг 1 р/сут, постоянно.*

Терапия ЛС с эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами

К альтернативным ЛС у женщин в постменопаузе относятся комбинированное эстроген-андрогенное ЛС эстрадиол/прастерон и тиболон, дающие эстрогенный, гестагенный и андрогенный эффекты. Эстрадиол/прастерон показан в первую очередь **женщинам после овариэктомии**, поскольку у них развивается эстроген- и андрогендефицитное состояние:

A | *Тиболон внутрь 2,5 мг 1 р/сут, постоянно* ***или***

| *Эстрадиол/прастерон в/м 4 мг/200 мг 1 раз в 40 сут, постоянно.*

У пациенток старше 60 лет при ЗГТ дозы ЛС следует снизить вдвое: установлено, что у пожилых женщин и половинные дозы гормональных ЛС надежно защищают кости.

В последующие годы при наличии остеопороза выбор ЛС для его лечения осуществляют индивидуально. ЗГТ не является терапией выбора для профилактики и терапии ОПО у пациенток без климактерических симптомов.

Терапия бисфосфонатами

Бисфосфонаты — ЛС терапии первой линии для лечения остеопороза. Их назначают для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе и лечения ОПП, особенно при наличии переломов позвонков:

A | *Алендронат натрия внутрь в положении стоя, не разжевывая, за 30 мин*

до первого приема пищи, запивая только водой, 10 мг/сут, не менее 3—5 лет ***или***

A | *Ризедроновая кислота внутрь в положении стоя, за 30 мин до или через 2 ч после еды и не менее чем за 30 мин до сна, запивая стаканом воды, 5 мг 1 р/сут, не менее 3—5 лет* ***или***

D | *Этидроновая кислота внутрь 1 ст. л. 2—3 р/сут, длительно.*

Терапия селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов оказывают антиэстрогенный эффект на ткань молочной железы и эндометрий, но дают эстрогенные эффекты в отношении костной ткани и липидного обмена:

Ралоксифен внутрь 60 мг 1 р/сут, длительно.

Показания к применению:

- профилактика потерь костной ткани у женщин в постменопаузе с низкой МПКТ, а также у женщин с высоким риском развития рака молочной железы и наличием противопоказаний к ЗГТ;
- лечение ОПП и профилактика переломов позвонков.

Терапия кальцитонином

Кальцитонин назначают **для лечения остеопороза в постменопаузе и купирования острых болей, обусловленных переломами позвонков на фоне остеопороза**:

Кальцитонин, спрей, интраназально 200 МЕ/сут ежедневно, не менее 3—5 лет.

Терапия препаратами кальция и витамина D

Препараты кальция и витамина D используют для профилактики остеопороза. Кроме того, ЛС данной группы являются обязательными компонентами комплексной антиостеопоретической терапии. Они составляют базовую терапию во всех случаях и используются для профилактики и терапии ОПП. Для пожилых людей часто терапия препаратами кальция и витамина D бывает достаточной:

C | *Альфакальцидол внутрь 0,5—1 мкг/сут, длительно* ***или***

C | *Кальцитриол внутрь 0,25 мкг 2—3 р/сут, длительно* ***или***

C | *Колекальциферол внутрь 400—800 МЕ/сут, длительно (для профилактики) или 200 000 МЕ каждые 15 дней в течение 3 мес (при лечении остеопороза)*

\+

C | *Кальция карбонат внутрь 500 мг/сут, длительно.*

Эффективность монотерапии витамином D для профилактики переломов, обусловленных остеопорозом при ОПП, не доказана (уровень доказательности D).

Терапия препаратами фтора

Препараты фтора стимулируют остеогенез и влияют на процесс минерализации кости. Он заключается в замещении ионами фтора гидроксильных ионов в гидроксиапатите, с образованием плохо растворимого фтористого апатита, кристаллы которого более устойчивы к действию остеокластов. За счет этого замедляется резорбция фторированной кости, однако нефторированная кость подвергается усиленному разрушению. При повышении содержания фторидов в костной ткани и увеличении массы последней не наблюдается улучшения одного из основных свойств нормальной кости — механической прочности, т.е. ее качества. Препараты фтора применяют **для лечения и профилактики ОПП**:

D | *Натрия фторид внутрь после еды 0,04 г 2 р/сут, 1—4 года постоянно или курсами (3 мес лечение, 2—3 мес перерыв).*

Прерывистый курс рекомендуется в случаях появления артралгий на фоне постоянной терапии препаратом. Данные об эффективности различных вмешательств в первичной профилактике ОПП представлены в **таблице 51.1**.

Данные о сравнительной эффективности различных вмешательств при ОПП представлены в **таблице 51.2**.

Таблица 51.1. Ср[redacted]тельная эффективность различных вмешательств в первичной профилактике ОПП

Вмешательство	Влияние на МПКТ	Влияние на частоту переломов позвонков	Влияние на частоту переломов другой локализации
Физические упражнения	Да	—[1]	—
Алендронат натрия	Да	Да	Да
ЗГТ	Да	Да	Да
Препараты кальция + препараты витамина D	Да	Да	Да
Ралоксифен	Да	Да	Нет
Ризендроновая кислота	Да	—	Да
Этидроновая кислота (циклически)	Да	—	—

[1] «—» означает, что эффект не оценивался.

Таблица 51 .2. Сравнительная эффективность различных вмешательств в лечении ОПП (по данным многоцентровых плацебо-контролируемых испытаний)

Вмешательство	Влияние на МПКТ	Влияние на частоту переломов позвонков	Влияние на частоту переломов другой локализации
Алендронат натрия	Да	Да	Да
Кальцитонин	Да	Да	Нет
Препараты витамина D и D-витаминоподобные ЛС	Да	Нет	Нет
Ралоксифен	Да	Да	Нет
Ризендроновая кислота	Да	Да	Да
Фториды	Да	Нет	Нет
Этидроновая кислота (циклически)	Да	Да	Нет

Оценка эффективности лечения

Основным критерием эффективности ЛС для лечения ОПП является снижение частоты переломов в течение 3—5 лет терапии.

Первое контрольное обследование после начала ЗГТ проводят через 3 месяца, в последующем — каждые 6 месяцев.

Обязательные ежегодные обследования включают:

- мазок по Папаниколау;
- остеоденситометрию;
- маммографию;
- УЗИ половых органов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты бисфосфонатов:

- желудочно-кишечные нарушения (эзофагит, гастрит, дуоденит, диспепсия, тошнота);
- транзиторная гипокальциемия и гипофосфатемия.

Побочные эффекты селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов:

- риск развития венозного тромбоза;
- вегетативные симптомы (приливы жара).

Нежелательные эффекты кальцитонина:

- аллергический ринит;
- вегетативные симптомы при в/в введении (тошнота, рвота, головокружение, приливы к лицу, сопровождающиеся ощущением жара, озноб).

Побочные эффекты альфакальцидола:
- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение **препаратов кальция** и **витамина D** в качестве монотерапии ОПП не обоснованно. Данные ЛС используют лишь в комплексной терапии ОПП в сочетании с ЛС первого ряда (бисфосфонатами, кальцитонином, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, ЗГТ).

Противопоказанием к использованию **бисфосфонатов** и **кальцитонина** является гипокальциемия.

Противопоказаниями к ЗГТ являются:
- рак молочной железы и/или эндометрия;
- опухоли яичников;
- тромбоз, тромбоэмболия в анамнезе;
- маточное кровотечение неясного происхождения;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность.

К **относительным противопоказаниям** относятся:
- миома матки;
- эндометриоз;
- семейная гипертриглцеридемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- повышенный риск развития рака молочной железы (в анамнезе);
- излеченный рак яичников и шейки матки.

Среди относительных противопоказаний в настоящее время выделены заболевания, при которых может быть применена парентеральная ЗГТ. К ним относятся заболевания печени и поджелудочной железы, мигрени, врожденная гипертриглицеридемия.

Прогноз

ОПП сопровождается снижением качества жизни женщин и значительным увеличением риска переломов костей скелета, возникающих при незначительных травмах.

К числу наиболее тяжело протекающих переломов относятся переломы шейки бедренной кости, которые в большинстве случаев приводят к инвалидности, а в 15—20% случаев — к смерти в течение первого года.

Литература

1. *Лесняк О.М., Кузнецова Е.В., Кузнецова Н.А., Кузнецова Н.И. Эпидемиологические характеристики переломов дистального предплечья в старших возрастных группах жителей Екатеринбурга. Научно-практическая ревматология, 2000; 3: 12—17.*
2. *Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. Частота остеопоретических переломов основных локализаций среди городского населения России. Научно-практическая ревматология, 2001; 3: 75.*
3. *Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином, 2003; 217—244.*
4. *Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: МИА, 2002; 57—72.*
5. *Ahmed A.I., Ilic D., Blake G., et al. Review of 3,530 referrals for bone density measurements of spine and femur: evidence that radiographic osteopenia predicts low bone mass. Radiology 1998; 207: 619—624.*
6. *Cauley J.A., Seeley D.G., Ensrud K., et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann. Intern. Med. 1995; 122: 9—16.*
7. *Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. Br. Med. J. 1994; 308: 1081—1082.*
8. *Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F., et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip*

fractures in the elderly women. New Engl. J. Med. 1992; 327: 1637—1642.

9. Charpurlat R.D., Garnero P., Sornay-Rendri E., et al. Longitudinal study of bone loss in perimenopausal women. Osteoporosis Int. 2000; 11 (6): 493—498.
10. Chesnut C.H., Silverman S., Andriano K., et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Am. J. Med. 2000; 109: 267—276.
11. Citron J.T., Ettinger B., Genant H.K. Spinal bone mineral loss in estrogen-repleted, calcium-repleted postmenopausal women. Osteoporosis Int. 1995; 5: 228—233.
12. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., et al. Effect of alendronate on rick of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. J. Am. Med. Assos. 1998; 280: 2077—2082.
13. Eastell R., Reid D.M., Compston J., et al. Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? Quart. J. Med. 2001; 94: 575—597.
14. Ettinger B., Black M., Mitlak B.H., et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women treated with raloxifen. J. Am. Med. Assoc. 1999; 282: 637—645.
15. Ismail A.A., Cooper C., Felsenberg D., et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporosis Int. 1999; 9: 206—213.
16. Kanis J.A., McCloskey E.V. Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. Quart. J. Med. 1999; 92: 143—149.
17. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., et al. The effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. New Engl. J. Med. 1995; 333: 1437—1443.
18. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., et al. Rick of new vertebral fracture in the year following a fracture. J. Am. Med. Assos. 2001; 285: 320—323.
19. Melton L.J. How many women have osteoporosis now (Review). J. Bone. Miner. Res. 1995; 10: 175—177.
20. Melton L.J. III, Amadio P.C., Crowson C.S. Long-term in the incidence of distal forearm fractures. Osteoporosis Int. 1998; 8: 341—348.
21. Mikhailov E., Benevolenskaya L. Incidence of new fractures of peripheral skeletal bones in populational selection of subjects ages 50 years and over (a prospective 10-year epidemiological study). Gerontologija 2001; 2: 139—145.
22. O'Neill T.W., Cooper C., Finn J.D. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. Osteoporosis Int. 2002; 12: 555—558.
23. O'Neill T.W., Felsenberg D., Barlow J. and The European Vertebral osteoporosis Study Group. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. J. Bone. Miner. Res. 1996; 11: 1010—1017.
24. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A., et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone and fracture risk in posmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporosis Int. 1999; 9: 461—468.
25. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. Sex skeleton. J. Cell. Biochem. 2002; 23: 279—302.
26. Siris E.S., Miller P.D., Barret-Connor E., et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. J. Am. Med. Assos. 2001; 286: 353—358.



Миакальцик — настоящее и будущее

Одной из важнейших проблем здравоохранения в экономически развитых странах является остеопороз. В США ежегодно возникает 44 млн новых случаев заболевания, приводящих к 1,5 млн переломов [1]. Примерно 40% женщин и 13% мужчин европеоидной расы в возрасте старше 50 лет переносят по крайней мере один клинически выраженный перелом [2]. Частота остеопоретических переломов позвоночника у женщин после 50 лет достигает 25% и более, а к 90-му году жизни остеопоретические переломы бедра переносят треть женщин и 17% мужчин [4]. В связи с постарением населения ожидается, что к 2050 году количество переломов бедра увеличится в 4 раза по сравнению с 1990 годом [2].

Остеопороз и остеопоретические переломы обычно рассматривают как патологию, характерную для женщин в постменопаузе и лиц пожилого возраста. Однако он достаточно часто встречается и у мужчин [5, 6], на долю которых приходится примерно 20% всех случаев данной патологии и около 30% обусловленных ею переломов бедра [7]. Риск остеопороза повышен у лиц, страдающих ревматическими заболеваниями [8], и у мужчин с раком предстательной железы [9]. Развитию остеопороза могут способствовать и другие эндокринные, воспалительные, гематологические, онкологические и желудочно-кишечные заболевания, неправильное питание, вредные привычки и лекарственные средства [8]. Так, по данным Национального центра статистики здоровья США, у 20% больных, страдающих остеопорозом, его причиной являются кортикостероиды [8]. Согласно результатам мета-анализа, включавшего в общей сложности около 90 клинических исследований, к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и повышению риска переломов приводит прием глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной более 5 мг преднизолона в сутки на протяжении 3—6 месяцев [10]. Анализ британской базы данных General Practice Research (UK GPRD), включающей 244 235 пациентов, получавших пероральную терапию глюкокортикоидами, показал, что повышенный риск позвоночных и непозвоночных переломов наблюдается даже при приеме низких доз этих препаратов (менее 2,5 мг преднизолона в сутки). В дозах свыше 2,5 мг в день также повышается риск переломов бедра [11]. Риск переломов в большей степени зависит от суточной, а не кумулятивной дозы глюкокортикоидов, поэтому даже короткий курс лечения высокими дозами этих препаратов может быть чреват серьезными последствиями [12]. Частота переломов при стероидном остеопорозе достигает 30—50%.

Остеопоретические переломы ассоциируются с высоким уровнем инвалидизации и смертности: 14—36% лиц пожилого возраста, перенесших переломы бедра на фоне остеопороза, умирают в течение первого года [3]. Эти переломы являются причиной смерти 2,8% людей среднего возраста. Переломы позвоночника ассоциируются у женщин с выраженным увеличением смертности от сопутствующих заболеваний, например патологии легких вследствие развития кифоза, приводящего к увеличению нагрузки на легкие. У лиц, перенесших перелом позвоночника, в 4 раза увеличивается риск повторных переломов позвоночника и в 2 раза — переломов бедра [3].

В США только прямые затраты здравоохранения, связанные с остеопорозом, составляют около 17 млрд долларов в год [1].

Учитывая множественные факторы риска и медицинские, социальные и экономические последствия остеопороза, в настоящее время его выявлению и лечению придается большое значение. Этим обусловлен и поиск эффективных препаратов

с антирезорбтивным и стимулирующим костеобразование действием. Важное место среди них принадлежит синтетическому кальцитонину лосося, выпускаемому фармацевтической компанией Новартис под торговым названием **Миакальцик**.

Синтетический кальцитонин лосося уже на протяжении более 25 лет успешно используется для лечения остеопороза, болезни Педжета и гиперкальциемии.

Он представляет собой полипептид, в состав которого входят 32 аминокислоты, и по активности примерно в 40 раз превосходит кальцитонин человека — эндогенный гормон, секретируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основной функцией кальцитонина является поддержание гомеостаза кальция. Он угнетает резорбцию костной ткани за счет прямого влияния на остеокласты и их предшественники. Механизм действия кальцитонина обусловлен взаимодействием со специфическими рецепторами на остеокластах. Наряду со снижением костной резорбции он оказывает и остеогенный эффект [13]. Установлено, что кальцитонин стимулирует репаративные процессы при переломах костей [14]. Лечение синтетическим кальцитонином лосося приводит к повышению МПКТ, снижению количества маркеров костного обмена и снижению риска переломов.

В экспериментах на животных показан ряд других положительных эффектов кальцитонина, в т.ч. противовоспалительный и антиатеросклеротический. Продемонстрировано анаболическое действие кальцитонина на регенерацию хряща при модели остеоартрита [15]. Полагают, что анаболический эффект кальцитонина может быть обусловлен ингибирующим действием на апоптоз остеоцитов и остеобластов [16].

Очень важным преимуществом Миакальцика перед другими препаратами является наличие анальгезирующего эффекта, не зависимого от влияния на костную резорбцию. Механизм анальгезирующего действия до конца не выяснен. Предполагают, что он связан с непосредственным влиянием кальцитонина на специфические рецепторы в ЦНС. Кроме того, показано, что препарат способствует продукции эндогенных опиатов (β-эндорфина, динорфина, энкефалинов) и периферических альдогенных факторов (гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, ацетилхолина и др.), вызывает изменение уровня внутриклеточного кальция в ЦНС и медиаторов, принимающих участие в передаче болевых импульсов [13]. Следует отметить, что обезболивающее действие Миакальцика проявляется раньше, чем наступает изменение биохимических показателей метаболизма костной ткани [8].

Эффективность и безопасность Миакальцика доказаны в двойных слепых рандомизированных исследованиях. Так, в 5-летнем многоцентровом плацебо-контролируемом (42 центра США и 5 центров Великобритании) исследовании PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures), участниками которого были более 1250 женщин в постменопаузальном периоде (45—95 лет), применение Миакальцика в виде назального спрея в дозе 200 МЕ/сут привело к снижению на 36% ($p = 0,03$) риска переломов позвонков у женщин с остеопоретическими переломами в анамнезе ($p = 0,03$) [18]. У женщин, получавших кальцитонин лосося, также наблюдалось увеличение МПТК в поясничном отделе позвоночника, снижение показателей костной резорбции и прослеживалась тенденция к снижению на 48% частоты переломов шейки бедра (дизайн исследования не предусматривал оценку влияния препарата на риск переломов бедра). По переносимости кальцитонин лосося существенно не отличался от плацебо. Единственным побочным эффектом, который чаще встречался у женщин, принимавших активный препарат, был ринит, который в 97% случаев носил легкий или умеренный характер и не требовал отмены лечения.

Аналогичные результаты были получены и в других меньших по масштабам исследованиях. Согласно результатам мета-

анализа 14 клинических исследований, кальцитонин позволяет снизить частоту переломов тел позвонков на 55%, а внепозвоночных переломов — на 66% [19]. Наряду с переломами позвонков и бедра кальцитонин лосося позволяет предотвратить и переломы дистального отдела лучевой кости (переломы Коллиса), которые у женщин старше 60 лет обусловлены преимущественно остеопорозом и встречаются чаще, чем переломы бедра [19, 20].

В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность Миакальцика в профилактике и лечении постменопаузального, постовариэктомического, сенильного, иммобилизационного и стероидного остеопороза. В последнем случае она подтверждена и результатами мета-анализа [21]. Еще в одном мета-анализе показана более высокая затратная эффективность назального кальцитонина по сравнению с этидронатом при применении у женщин в постменопаузе с остеопоретическими переломами в анамнезе [22].

По данным различных авторов, кальцитонин лосося приводит к повышению МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 1,7—8% [23]. Следует подчеркнуть, что даже при небольшом приросте МПКТ на фоне лечения кальцитонином лосося наблюдается существенное снижение частоты переломов. Это объясняют благоприятным влиянием Миакальцика на микроархитектонику костной ткани и органический матрикс кости [16, 24]. Улучшение качества кости, определяемого с помощью МР-микроскопии в области запястья и бедра, при ежедневном применении 200 МЕ спрея Миакальцика (в сочетании с 500 мг кальция) подтверждено в двухлетнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Therapy) [25]. По данным гистоморфометрических тестов у пациентов, получавших Миакальцик, отмечено существенное повышение числа остеобластов на единицу поверхности кости, что свидетельствует о стимулирующем действии препарата на процесс костеобразования.

Кальцитонин лосося занимает важное место в терапии больных ревматическими заболеваниями, у которых развитию остеопороза способствует как хроническое воспаление, так и применение лекарственных средств, прежде всего глюкокортикоидов [8]. У этой категории больных, помимо антиостеопоретической активности Миакальцика, могут иметь значение и его другие системные эффекты. В частности, в экспериментах на животных продемонстрированы противовоспалительные и хондропротективные свойства препарата [15, 26], что позволяет предположить не только симптоматический, но и модифицирующий эффект Миакальцика у пациентов с остеоартрозом и его способность замедлять прогрессирование заболевания [8]. В ряде работ показано наличие у кальцитонина лосося иммуномодулирующего действия, что способствует нормализации уровня цитокинов, играющих важную роль в патогенезе воспаления и остеопороза при ревматических заболеваниях [27, 28]. Большое значение придают болеутоляющим свойствам препарата. У больных с ревматическими заболеваниями анальгезирующий эффект может быть обусловлен не только прямым действием кальцитонина на рецепторы в ЦНС, но и способностью уменьшать воспаление [8].

Быстрый и выраженный анальгетический эффект кальцитонина лосося при острых и хронических болях доказан в многочисленных клинических исследованиях, включая двойные слепые и плацебо-контролируемые, у больных с остеопорозом и другой патологией [29]. Результаты открытых контролируемых исследований показали, что анальгетический эффект кальцитонина лосося сохраняется в течение длительного срока (6—12 месяцев). Кроме того, во многих исследованиях применение кальцитонина лосося приводило к значительному снижению потребности в анальгетиках [29], что имеет особое значение для ревматических больных, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в плане предотвращения и лечения НПВС гастропатии [8].

Важно, что анальгетический эффект кальцитонина не зависит от пути его введения. Это было доказано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 204 больных остеопорозом, недавно перенесших переломы позвонков, которые получали кальцитонин лосося в течение 30 дней подкожно (50 МЕ/сут) или интраназально (200 МЕ/сут) [30]. Возможность применения назального спрея Миакальцик позволяет назначать препарат на длительный срок и существенно сокращать риск развития побочных эффектов. Кроме того, такой режим лечения значительно удобнее для пациентов, что является важным фактором их приверженности терапии.

Разнообразные фармакологические свойства Миакальцика обусловливают неугасающее внимание исследователей к этому препарату уже на протяжении четверти века. Он изучался у пациентов с бронхиальной астмой и острым панкреатитом. Высокая эффективность Миакальцика отмечена у больных псориатическим артритом, причем она не зависела от пути его введения (интраназальный или внутримышечный) [31]. Исследователи объясняют терапевтический эффект кальцитонина лосося у данной категории больных комплексным действием препарата — антикатаболическим, анальгетическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным и рекомендуют его применение в виде монотерапии или в сочетании с другими лекарственными средствами как при активных, пролиферативно-воспалительных формах псориатического артрита, так и поздних, костно-деструктивных вариантах течения заболевания.

Накопленный к настоящему времени опыт клинического применения Миакальцика свидетельствует в пользу его назначения по крайней мере двум категориям онкологических больных [32]:

- больным с умеренным, тяжелым остеопорозом с наличием переломов (в т.ч. свежих компрессионных переломов тел позвонков) и/или болевого синдрома;
- больным с костными метастазами, миеломной болезнью, с наличием болевого синдрома — для быстрого «симптоматического» влияния на боль и гиперкальциемию коротким курсом (до 15 дней) перед назначением патогенетических средств.

В настоящее время зарегистрированными показаниями к применению интраназального спрея Миакальцик являются: остеопороз; боли в костях, обусловленные остеолизом и/или остеопенией; костная болезнь Педжета; нейродистрофические заболевания (болезнь Зудека). Инъекции препарата дополнительно рекомендуются при гиперкальциемии и остром панкреатите (в составе комбинированной терапии). Однако вышеприведенные исследования позволяют предположить, что показания к применению кальцитонина лосося будут расширяться. Этому способствует и наличие удобной назальной лекарственной формы Миакальцика, не уступающей по эффективности во многих ситуациях инъекционной, и хорошая переносимость препарата, особенно в виде спрея. В настоящее время разрабатываются и другие лекарственные формы — для перорального и трансдермального введения.

Таким образом, Миакальцик благодаря множественным благоприятным свойствам, по-видимому, ожидает большое будущее.

Литература

1. *Lewiecki E.M. Management of osteoporosis. Clinical and Molecular Allergy 2004; 2: 9.*
2. *Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. Am. J. Med. 1997; 103 (2A): 3–11.*
3. *Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003; 512 с.*
4. *Gullberg B., Johnell O., Kanis J. World-wide projections for hip fracture. Osteoporosis Int. 1997; 7: 407–413.*
5. *Bilezikian J.P. Osteoporosis in men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 3431–3434.*

6. Orwoll E.S. Osteoporosis in men. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 349—367.
7. Cooper C., Campion G., Melton L.J. 3d. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. Osteoporos Int. 1992; 2: 285—289.
8. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Алексанян Л.А. Миакальцик в ревматологии. РМЖ, 2003; 11 (23).
9. Gilbert S.M., McKiernan J.M. Epidemiology of male osteoporosis and prostate cancer. Curr. Opin. Urol. 2005 Jan; 15 (1): 23—27.
10. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2002, 13: 777—787.
11. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J. Bone. Miner. Res. 2000; 15: 993—1000.
12. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative dosing. Rheumatology 2000; 39: 1383—1389.
13. Azria M., Copp D., Zanelli Y. 25 years of salmon calcitonin: from synthesis to therapeutic use. Calcif. Tissue Int. 1995; 57: 405—408.
14. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003.
15. Wallach S., Rousseau G., Marti L., Azria M. Effect of calcitonin on animal and in vitro models of skeletal metabolism. Bone 1999; 25 (5): 509—516.
16. Plotkin L.I., Weinstein R.S., Parfitt A.M., et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. J. Clin. Invest. 1999; 104: 1363—1374.
17. Manicourt D.H., Altman R., Williams J., et al. Treatment with calcitonin supresses the responses of bone, cartilage and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1159—1167.
18. Chesnut III C., Silverman S., Andriano K. and PROOF Study Group. A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. Am. J. Med. 2000; 109: 267—276.
19. Kanis J.A., Oden A., Johnell O., et al. The burden of osteoporotic fractures a method for setting intervention thresholds. Osteoporosis Int. 2001; 12: 417—427.
20. Crespo R., Revilla M., Crespo E., Villa L.F., Rico H. Complementary medical treatment for Colles' fracture: a comparative, randomized, longitudinal study. Calcif Tissue Int. 1997 Jun; 60 (6): 567—570.
21. Amin S., Lavalley M.P., Simms R.W., Felson D.T. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. J. Bone. Miner. Res. 2002 Aug; 17 (8): 1512—1526.
22. Coyle D., Cranney A., Lee K.M., Welch V., Tugwell P. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. Pharmacoeconomics 2001; 19 (5/2): 565—575.
23. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Постменопаузальный остеопороз — новые подходы к оценке эффективности антирезорбтивной терапии Миакальциком. РМЖ, 2004; 12 (2).
24. Рожинская Л.Я. Концепция качества кости: влияние на параметры качества кости антирезорбтивных препаратов, результаты исследования QUEST (Лекция по материалам 6-й конференции экспертов по Миакальцику, Стамбул, 6—7 сентября 2003 г., представленная на I Российском конгрессе по остеопорозу 22 октября 2003 г.). Остеопороз и остеопатии, 2003; 3: 25—29.
25. Chesnut Ch.H. Bone Quality Versus Quantity in Osteoporosis. June 19 2002. http://www.hss.edu/Professionals/Conditions/Osteoporosis/Bone-Quality-Versus-Quantity.

26. Manicourt D.H., Altman R., Williams J., et al. Treatment with calcitonin supresses the responses of bone, cartilage and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1159—1167.
27. Aida S., Shimaji K. Effects of calcitonin on rheumatoid arthritis and the relation with corticosteroids. Pain Red. 1990; 5L: 85—89.
28. Aida S., Shimaji K., Abo T. Calcitonin affects the expression of adhesion molecules on T-cell receptor (TCR) cells. Int. J. Immunopharmacol. 1995; 11: 107—113.
29. Рожинская Л.Я., Моисеев С.В. Анальгетический эффект кальцитонина у пациентов с остеопорозом. Consilium Medicum 2004; 6 (4).
30. Combe B., Cohen C., Aubin F. Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulations of salmon calcitonin. Calcif. Tissue Int. 1997; 61, 10—15. rabbit. Experientia, 1975; 31, 332—333.
31. Никулин Н.К., Шебашова Н.В., Курников Г.Ю., Клеменова И.А., Комарова В.Д., Копытова Т.В., Ратушная С.Е. Применение Миакальцика (кальцитонина лосося) в лечении псориатического артрита. http://www.novartis.ru.
32. Макаренко Н.П. Проблема остеопороза и возможности применения Миакальцика в онкологии. Современная онкология, 2000; 2 (2): 59—60.

Указатель таблиц

РАЗДЕЛ I

РАЗДЕЛ II

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Указатель рисунков

РАЗДЕЛ II

Указатель реферативных обзоров

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ
СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том IX

Научное издание

Кулаков Владимир Иванович
Серов Владимир Николаевич
Абакарова Патимат Рапировна
Антонов Альберт Григорьевич и др.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

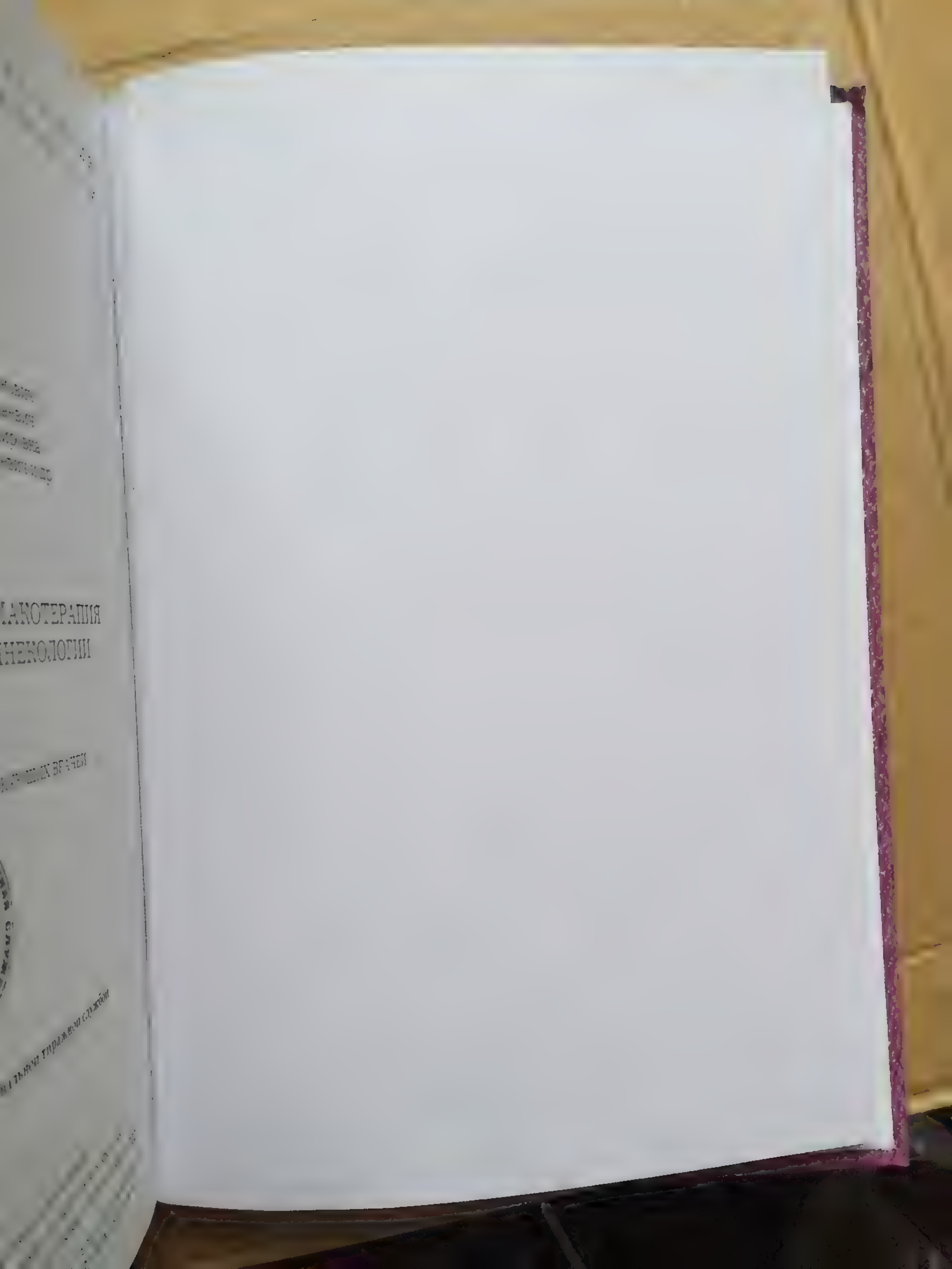
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

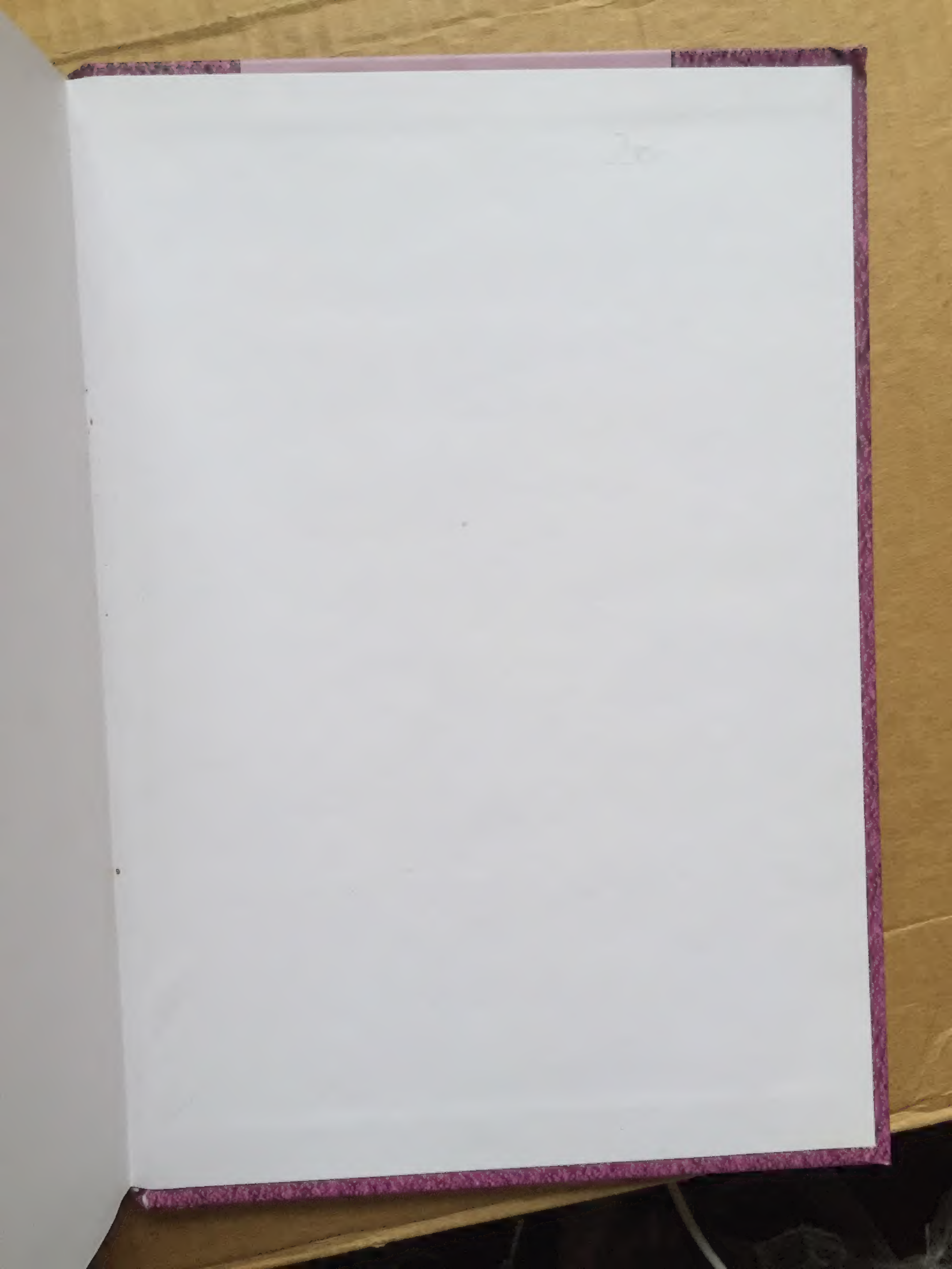


Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Сдано в набор 17.03.05. Подписано в печать 20.09.05.
Бумага офсетная. Формат 70x100/16. Гарнитура «JournalC». Печать офсетная.
Усл.-печ. л. 93,6. Уч.-изд. л. 102,7. Тираж 10 000 экз. (1-й завод — 7000 экз.). Заказ 1702

ЗАО «Издательство «Литтерра». 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, http://www.litterra.ru
Отпечатано в ОАО «Типография «Новости», 105005, Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46









КУЛАКОВ
Владимир
Иванович
д.м.н., профессор, академик РАМН, директор Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, вице-президент РАМН, президент Российского общества акушеров-гинекологов



СЕРОВ
Владимир
Николаевич
д.м.н., профессор, академик РАМН, зам. директора Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов

Целью руководства «Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» является формирование у врачей правильных подходов к использованию на практике наиболее эффективных и безопасных препаратов.

В книге сосредоточены рекомендации по рациональной фармакотерапии наиболее распространенных гинекологических заболеваний, эндокринных нарушений, возникающих в процессе становления и угасания репродуктивной функции, бесплодного брака, эндокринного бесплодия; представлены современные методы контрацепции в зависимости от возраста и репродуктивного поведения; подробно описана подготовка супружеской пары к экстракорпоральному оплодотворению, стимуляции суперовуляции; с современных позиций освещены методы лечения инфекций, передаваемых половым путем; детально изложена терапия патологии климактерического и менопаузального периодов.

Особое внимание привлекает лекарственная терапия женщин во время беременности и новорожденных. Фармакотерапия во время беременности показана с позиций доказательной медицины, учтены международные рекомендации по классам лекарственных средств, используемых у беременных.



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

